



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Huszthy Péter

OPTIKAILAG AKTÍV
KORONAÉTEREK SZINTÉZISE,
ENANTIOMERFELISMERŐ KÉPESSÉGE
ÉS ALKALMAZÁSA



Terintetes vagy
 lemondó iraklyainak 32 Ba egy szót:
 a szövegben változott tag, a külső kivétel
 iraklyába tartozó dolgozat felolvasásával,
 keményes megem. felkutatás esetén beüldö
 legkeletti egy év alatt szót foglat; külsőben m
 iraklyára megem. misülön:
 felkutatás esetén, melyekben kivált vidéke
 a külsőt megtartani: de ha
 iraklyát, am

Legfeljebb egy év alatt vérté-
stára megsemmisítően:
Lehetett esetek, melyekben kivált vidéken la-
gátoltak a határidőket megtartani: de hallga-
elvéni a szabály meg nem tartatását, amellyel
mint összes szabályzatunkat erőltetnek tekinteni
következésképpen figyelmeztetni a T. Akadé-
mizságra, hogy egyetlen a
szükség esetén, széleskörű foglalkozás által meg nem
szűnő.

mint összes ^{száma} következési ügyére figyelmeztet
szükségtelen.
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. ^{rends.} 194. ^{194.} választott s szérfoglalás által meg nem
tett ^{rend.} ^{194.} ^{194.} nevei a névanyagból kitöröltesse, az 1861-
es évi választott a pályára emeltesse, jö-
vőre pedig a kitörölt hivatal oda utasítsa, hogy
evidenciában tartás végett az újban választottakat,
míg szék nem foglalt, a sorozatba fel ne vegye.

l, jan. 26. 1865.

1. Baller's Moir
 2. Lacy
 3. Hollan Emige

853
1865

13 Kennedy Ligon
Montclair Lissly
John Henry
r. rag John Frank rag
George Lissly

Huszthy Péter

OPTIKAILAG AKTÍV KORONAÉTEREK
SZINTÉZISE, ENANTIOMERFELISMERŐ
KÉPESSÉGE ÉS ALKALMAZÁSA

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2013. május 6-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Huszthy Péter

OPTIKAILAG AKTÍV
KORONAÉTEREK SZINTÉZISE,
ENANTIOMERFELISMERŐ KÉPESSÉGE
ÉS ALKALMAZÁSA



Magyar Tudományos Akadémia • 2014

Az előadás elhangzott 2013. szeptember 17-én

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-711-2

© Huszthy Péter

Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Pálincás József, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a Kémiai Tudományok Osztálya tagjainak, különösképpen ajánlóimnak Antus Sándor, Dékány Imre, Fülöp Ferenc, Sohár Pál és Solymosi Frigyes akadémikusoknak, akik érdemesnek tartottak arra, és lehetővé tették, hogy az MTA 2013. évi rendes közgyűlésen az Akadémikusok Gyűlése a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjai közé válasszon.

Körülbelül három évtizeddel ezelőtt a Utah államban, Provo városában lévő Brigham Young Egyetemen kezdtem el koronaéterekkel foglalkozni. A koronaéterekkel kapcsolatos kutatásaimat azok egy speciális fajtájával, a könnyen deprotonálható vagy savanyú hidrogént tartalmazó makrociklusokkal kezdem, és jöllehet ez a kutatási irány jelenleg is intenzíven folyik csoportunkban, a publikációink és előadásaink visszhangja alapján azonban úgy érzem, hogy a később kezdett témánk, az optikailag aktív koronaéterek kutatása nagyobb érdeklődésre tart számot, és talán ezen lehet jobban tetten érni azt, hogy egy tisztán alapkutatásból kiinduló munka hogyan nyerhet széles körű alkalmazást. Ezért lett székfoglaló előadásom témája: „Optikailag aktív koronaéterek szintézise, enantiomerfelismerő képessége és alkalmazása”.

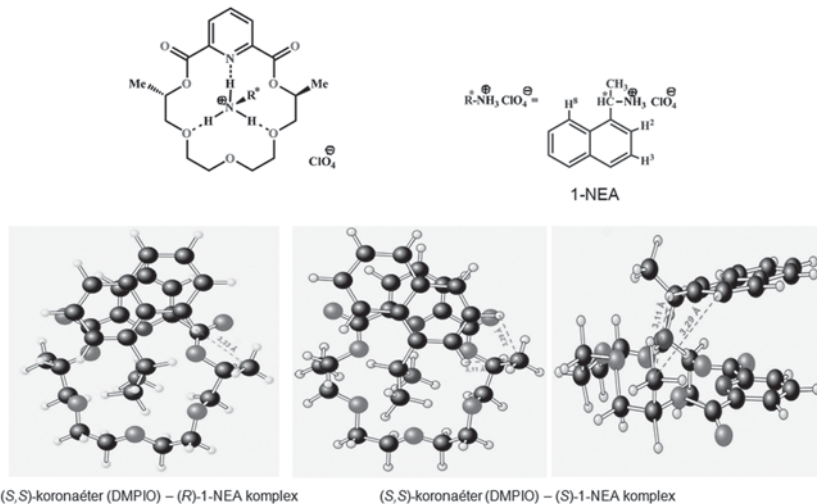
Az enantiomerfelismerő képesség vagy rövidebben az enantiomerfelismerés a molekuláris felismerés egy különös esetének tekinthető, amely alatt azt értjük, amikor egy királis gazdamolekula egy királis vendégmolekula két enantiomerjével szemben eltérő komplexképzést mutat. Ideális esetben a királis gazdamolekula csak a vendégmolekula egyik enantiomerjével képez komplexet, de az esetek legnagyobb részében mindkét – egyébként egymással diasztereomer

viszonyban álló – komplex képződik, amelyek képződési vagy elbomlási sebességében, illetve stabilitásában lehet eltérés. Ezeket a gazda-vendégmolekulakomplexekeket nem kovalens kötések, hanem a sztereoelektronos szempontból komplementer csoportok közötti, több ponton ható másodlagos vagy gyenge intermolekuláris kötőerők tartják össze. Ilyen másodlagos kötőerő lehet a hidrogénkötés, a π -elektronrendszerek közötti vonzás az ún. π - π kölcsönhatás, az elektrosztatikus vonzás, az ion-dipól, a dipól-dipól kapcsolat vagy a van der Waals-féle erők. Minél több ponton, minél több másodlagos vonzó kötőerő lép fel, annál stabilabb a komplex, a komplexképzés enantiomerszelektivitását illetően azonban a tasztító kölcsönhatásoknak is döntő szerepük lehet, ahogy ezt a későbbiekben példákkal is alátámasztom.

Az enantiomerfelismerés egy gyakran előforduló és létfontosságú jelenség a természetben. Működésére példaként említeném az egyféle konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülését, illetve lebomlását a metabolizmus során. Néhány évtizeddel ezelőtt a tudósok még azt hitték, hogy az enantiomerfelismerés kizárólag az élő szervezetekben lévő bonyolult biomolekulák sajátja. Az utóbbi évtizedek kutatási eredményei azonban egyértelműen igazolták, hogy az enantiomerfelismerés kiváltható viszonylag egyszerű királis szintetikus gazdamolekulákkal is, mint amilyenek például az optikailag aktív koronaéterek. Az ilyen egyszerű királis szintetikus gazdamolekulákkal végzett enantiomerfelismerés tanulmányozása nemcsak azért érdekes és fontos, mert ezáltal jobban megismerhetjük és megérthetjük ezt az élő szervezetben működő létfontosságú, ám bonyolult jelenséget, hanem azért is, mert ezen kutatások eredményeként új, hatékony, széles körben alkalmazható, enantiomerszelektív szenzor- és szelektormolekulák fejleszthetők ki. A jelen székfoglaló előadás is példát szolgáltat erre vonatkozóan.

Bradshaw-nak és munkatársainak 1984-ben sikerült az *1. ábrán* feltüntetett (*S,S*)-dimetilpiridino-diészter-koronaéter (DMPIO) és 1-(1-naftil)-

etilammónium-perklorát (1-NEA) mindkét [(*S*), illetve (*R*)] enantiomerjével képzett diasztereomer komplexét kristályos formában előállítani és szerkezetüket röntgendiffrakcióval megvizsgálni [1].



1. ábra. (S,S)-dimetilpiridino-diészter-koronaéter (DMPIO) – (R)- vagy (S)-1-(1-naftil)etilammónium-perklorát (1-NEA) komplex

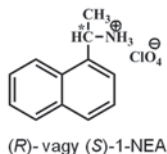
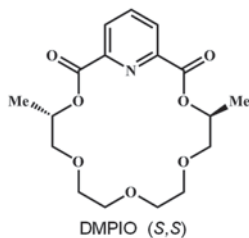
Az amerikai kutatók kimutatták, hogy az ellentétes konfigurációjú gazdamolekula-vendégmolekula [(S,S)-koronaéter (DMPIO) – (R)-1-NEA] alkotata ún. heterokirális komplex stabilabb, mint a homokirális [(S,S)-koronaéter (DMPIO) – (S)-1-NEA] társa, mert előbbiben, az egyébként mindkét komplexben fellépő két vonzó kölcsönhatás mellett, kisebb mértékű taszító kölcsönhatás ébred, mint az utóbbiban. A két vonzó kölcsönhatás egyrészt a gazdamolekula (DMPIO) nitrogénatomja és két alternáló éteroxigén-atomja, valamint a vendégmolekula (1-NEA) három ammóniumprotonja közötti hárompontos hidrogénkötés, másrészt a gazdamolekula (DMPIO) piridingyűrűje és a ven-

dégmolekula (1-NEA) naftalingyűrűje közötti π - π kölcsönhatás. Ami valójában az enantiomerszelektivitást okozza, az a két diasztereomer komplexben fellépő tasztító kölcsönhatások különbsége. Míg a stabilabb heterokirális komplexben csupán egy hidrogén, a vendégmolekula 8-as helyzetű naftalinhidrogénje kerül viszonylag közel a gazdamolekula kiralitáscentrumán lévő metilcsoporthoz, ez a távolság 3,33 Å, addig a kevésbé stabil homokirális komplexben nemcsak, hogy két hidrogén (a naftalingyűrű 2-es és 3-as helyzetű hidrogénje) kerül közel a gazdamolekula kiralitáscentrumán lévő metilcsoporthoz, hanem ez a távolság jóval kisebb: 3,11 Å és 3,29 Å, nagyobb mértékű szterikus feszültséget (nagyobb mértékű tasztító kölcsönhatást) okozva, amely jelentős mértékben csökkentti az utóbbi komplex stabilitását (1. ábra) [1].

Itt jegyzem meg, hogy ez a stabilitási sorrend, vagyis az, hogy a heterokirális komplex stabilabb, mint homokirális társa, oldatban [2–6], sőt gázfázisban [7] is megmarad, és igen általánosan megfigyelhető jelenség hasonló szerkezetű gazda- és vendégmolekulák esetén [2–6, 8].

Az (S,S)-dimetilpiridio-diészter-koronaéter (DMPIO) 1-NEA enantiomerjeivel különböző oldószerekben és oldószerkegyekben képzett komplexei stabilitási állandóinak logaritmusait ($\log K$ értékek) a 2. ábrán tüntettem fel.

Látható, hogy a kloroform-metanol elegyek esetén, az oldószer polaritásának csökkenésével növekednek az egyes $\log K$ értékek, az enantiomerszelektivitást híven tükröző $\Delta \log K$ értékek viszont egy maximumon haladnak keresztül, és ezt a maximumot az 1 : 1 aránynál érik el. A $\Delta \log K$ értéket úgy kapjuk, hogy a stabilabb (heterokirális) komplex stabilitási állandójának logaritmusából kivonjuk a kevésbé stabil (homokirális) komplex stabilitási állandójának logaritmusát [9, 10]. Összehasonlításképpen ezeket az értékeket tiszta metanolban, acetonban és acetonitrilben is feltüntettem [6].



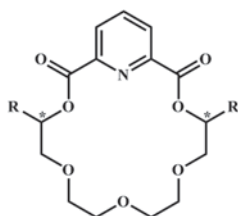
Oldószer	MeOH	MeOH-CHCl ₃ 7:3	MeOH-CHCl ₃ 1:1	MeOH-CHCl ₃ 3:7	MeOH-CHCl ₃ 1:9	Me ₂ CO	MeCN
log K (heterokirális)	2,46	2,75	2,96	3,18	3,41	3,40	4,27
log K (homokirális)	2,06	2,29	2,43	2,70	2,98	2,98	3,80
Δ log K	0,40	0,46	0,53	0,48	0,43	0,42	0,47

$$\Delta \log K = \log K (R,R,S) - \log K (R,R,R) \text{ vagy } \log K (S,S,R) - \log K (S,S,S)$$

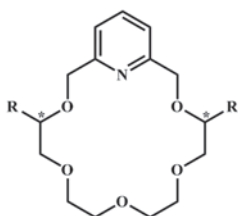
2. ábra. Az (S,S)-dimetilpiridino-diészter-koronaéter (DMPIO) és az 1-(1-naftil)etilammónium-perklorát (1-NEA) enantiomereivel alkotott komplexek stabilitási állandóinak logaritmusai (logK) különböző oldószerekben

A 3. ábrán a kiralitáscentrumokon metil-, illetve fenilcsoportot tartalmazó észter-típusú (DMPIO, DFPIO) és csak éteroxigénnel rendelkező (DMPI, DFPI) piridino-18-korona-6-éterek 1-NEA, illetve PEA (1-feniletilamin-hidrogénperklorát) enantiomerekkel szemben, metanolban mutatott enantiomerszelektivitását ($\Delta \log K$ értékeket) tüntettem fel. A 3. ábrán lévő táblázatból látható, hogy mindkét primer ammóniumsó (1-NEA, PEA) esetén az észter-típusú koronaéterek nagyobb enantiomerszelektivitást mutatnak [5, 6].

A nagyobb enantiomerszelektivitást az észter-típusú koronaéterek kiterjedtebb π -elektronrendszerének, valamint merevebb konformációjának tulajdonítjuk. A kiterjedtebb π -elektronrendszernek az enantiomerszelektivitást növelő hatását úgy magyarázhatjuk, hogy a kiterjedtebb π -elektronrendszer erősebb π - π kölcsönhatást hoz létre, így a gazda- és vendégmolekula közelebb kerül



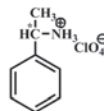
DMPIO: R=Me (S,S)
DFPIO: R=Ph (R,R)



DMPI: R=Me (S,S)
DFPI: R=Ph (R,R)



(R)- vagy (S)-1-NEA



(R)- vagy (S)-PEA

Ligandum	Só	$\Delta \log K$	Só	$\Delta \log K$
DMPI	1-NEA	0,24	PEA	0,13
DMPIO	1-NEA	0,40	PEA	0,22
DFPI	1-NEA	0,18	PEA	0,14
DFPIO	1-NEA	0,85	PEA	0,56

Oldószer: MeOH
Hőmérséklet: 25 °C

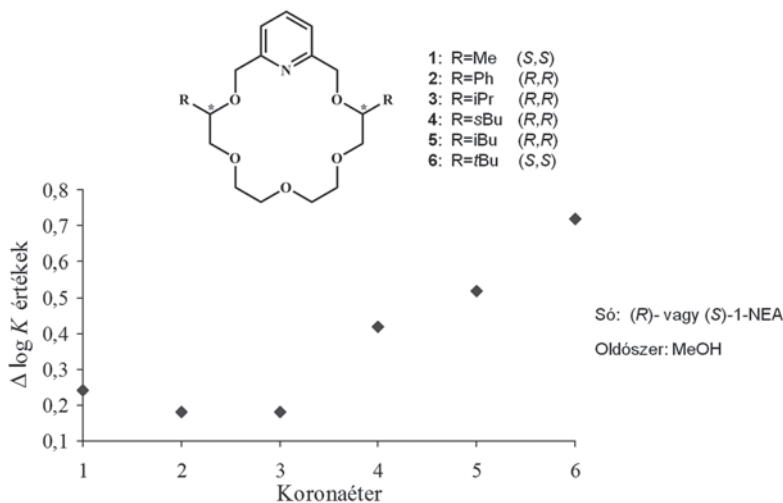
3. ábra. A $\Delta \log K$ értékek függése a koronaéter és a primer ammóniumsó szerkezetétől

egymáshoz, ez pedig a szterikus különbségből adódó tasztítóerőket megnöveli. A merevebb konformációnak az enantiomerszelektivitást növelő hatását pedig úgy magyarázzuk, hogy a vendégmolekula egyik enantiomerjének befogadására „előrendezett” gazdamolekula, a vendégmolekula másik enantiomerjének befogadására is képes konformációját, merev konformáció esetén, csak nagy energiabefektetés árán tudja hozzáigazítani, és ez a befektetett energia nagymértékben csökkenti a komplex stabilitását [5, 6].

Jóllehet az észter-típusú koronaéterek nagyobb enantiomerszelektivitást mutatnak, de ezek könnyen reagálnak nukleofilekkel, mint például a vízzel, az alkoholokkal, az aminosokkal stb., és ez határt szab ezek alkalmazásának. Mivel mi ezeket a koronaétereket megfelelő oldallánccal ellátva alkalmazni szeretnénk volna, nevezetesen királis állófázisok szelektormolekuláiként, ezért a további-

akban a nukleofileknek ellenálló, a makrogyűrűben csak éteroxigént hordozó, megfelelő makrociklusok előállítására koncentráltuk erőinket.

A 4. ábrán a nukleofileknek ellenálló, a makrogyűrűben csak éteroxigént tartalmazó piridino-18-korona-6-éterek 1-NEA enantiomerekkel metanolban képzett komplexeinek $\Delta \log K$ értékeit tüntettem fel a kiralitáscentrumokon lévő különböző térigényű csoportok függvényében.

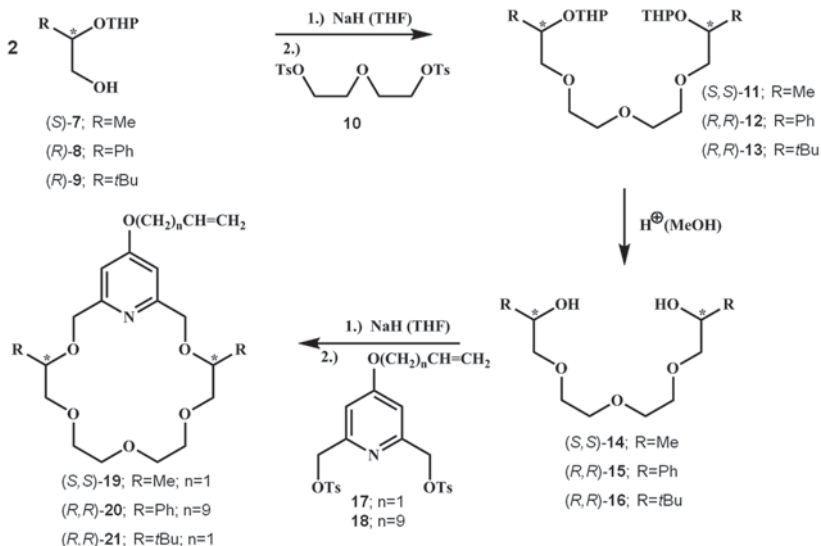


4. ábra. A $\Delta \log K$ értékek függése a kiralitáscentrumokon lévő szubsztituensektől

A 4. ábrából látható, hogy a kiralitáscentrumokon lévő szubsztituensek térigényének növekedésével nő az enantiomerszelektivitás. A túl nagy térigényű csoport viszont az egyes komplexek stabilitását olyan mértékben csökkentheti, ami szintén határt szabhat ezek szelektormolekulaként való alkalmazásának. Ezért első közelítésben a legkönnyebben előállítható, a kiralitáscentrumokon metil,- illetve fenilcsoportot, valamint a legnagyobb enantiomerszelektivitást

mutató, de legnehezebben előállítható, *tert*-butil-csoportot tartalmazó, megfelelő koronaéter-származékok előállítását céloztuk meg [11–13].

Az 5. ábrán a kiralitáscentrumokon metil-, -fenil- és *tert*-butil-csoportokat tartalmazó, megfelelő oldallánccal rendelkező koronaéterek előállításának utolsó lépéseit tüntettem fel. Ezeket a származékokat először a laboratóriumban általánosan használt közönséges szilikagélhez kívántuk rögzíteni, annak megállapítása érdekében, hogy egyáltalán működik-e ez a rendszer [11–13].



5. ábra. Közönséges szilikagélhez rögzítendő enantiomertiszta királis koronaéterek előállítása

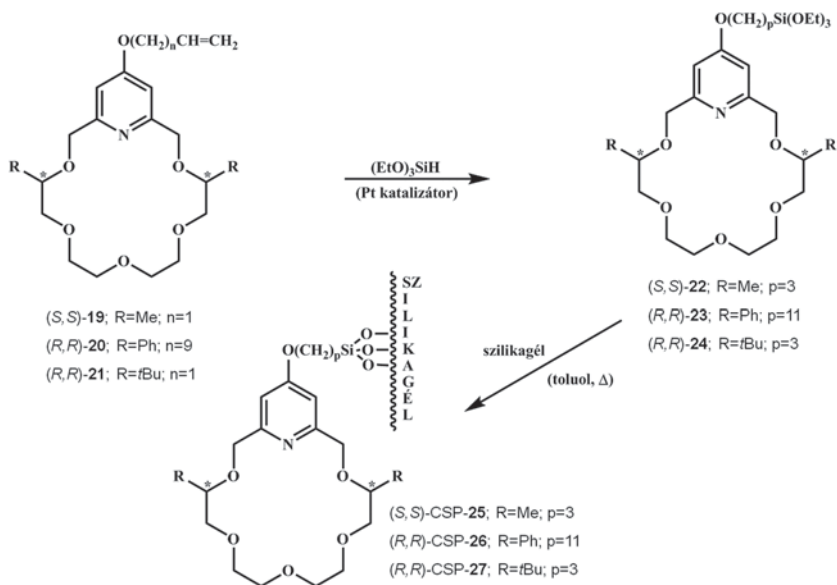
A szekunder hidroxilcsoportján tetrahidropiranyl-csoporttal (THP) védett enantiomertiszta etilénlikol-származékokat [(S)-7, (R)-8 és (R)-9] a kereskedelemből könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva többlépéses szintézissel állítottuk elő. Az (S)-7 metilcsoporttal szubsztituált származékot (S)-etil-laktátból kiindulva két, az (R)-8 fenilcsoport-

tot tartalmazó analogont (*R*)-mandulasavból kiindulva három, míg az (*S*)-**9** *terc*-butil-csoportot hordozó származékot, egy rezolválási lépést is magába foglaló, ötlépes szintézissel pinakolonból kiindulva állítottuk elő [11–13].

Az (*S*)-**7**, (*R*)-**8** és (*R*)-**9** enantiomertiszta védett etilénlikolok két mólját először nártium-hidriddel alkoxidokká alakítottuk, majd utóbbiakat egy mól dietilénlikol-ditoziláttal (**10**) reagáltattuk. Az így kapott (*S,S*)-**11**–(*R,R*)-**13** bisz-tetrahidropiranil-származékokat savval kezelve az (*S,S*)-**14**–(*R,R*)-**16** enantiomertiszta tetraetilénlikolokhoz jutottunk. Az (*S,S*)-**14**–(*R,R*)-**16** tetraetilénlikolokból tetrahidrofuranban először nátrium-hidrid segítségével bisz-alkoxidokat képeztünk, majd ezeket a **17**, illetve **18**, a piridingyűrű 4-es helyzetében terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó ditozilátokkal makrociklizációs reakcióba vittük. A piridingyűrű 4-es helyzetében terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó (*S,S*)-**19**–(*R,R*)-**21** piridino-18-korona-6-étereket ezután trietoxiszilánnal, a kereskedelemből beszerezhető platina katalizátor jelenlétében, egy igen jó regioszelektivitással lejátszódó hidroszililezési reakciónak vetettük alá, majd az így kapott (*S,S*)-**22**–(*R,R*)-**24** trietoxiszililvégcsoporttal rendelkező származékokat közönséges, a preparatív laboratóriumokban általánosan használt szilikagéllel, toluolban forralva alakítottuk ki a kovalens kötésekkel a szilárd hordozó és az enantiomertiszta szelektormolekulák között, az (*S,S*)-CSP-**25**–(*R,R*)-CSP-**27** királis állófázisokhoz jutva (6. ábra) [11–13].

A kiralitáscentrumokon metilcsoportot hordozó enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (*S,S*)-CSP-**25** királis állófázis igen jó hatékonysággal választja el a racém 1-NEA enantiomerjeit metanol eluenst alkalmazva (7. ábra) [12].

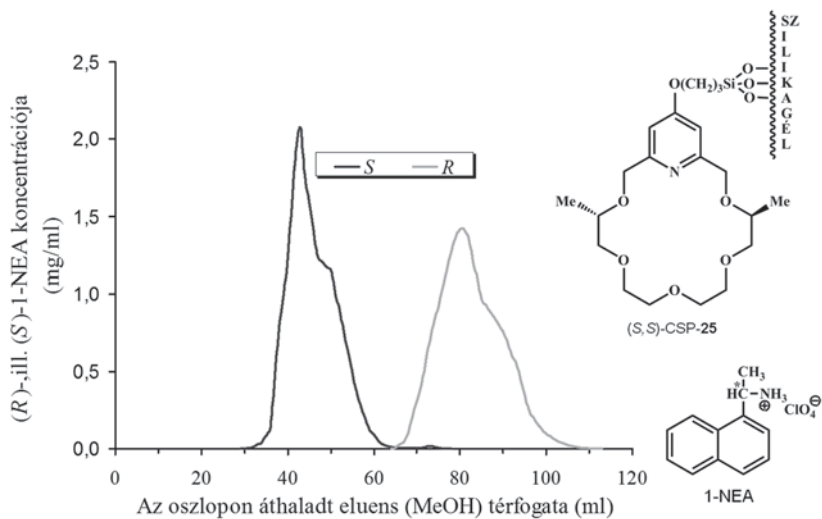
A kromatogramból azt is láthatjuk, hogy a királis szelektormolekula konfigurációjával azonos konfigurációjú, vagyis az azzal kevésbé stabil homokirális



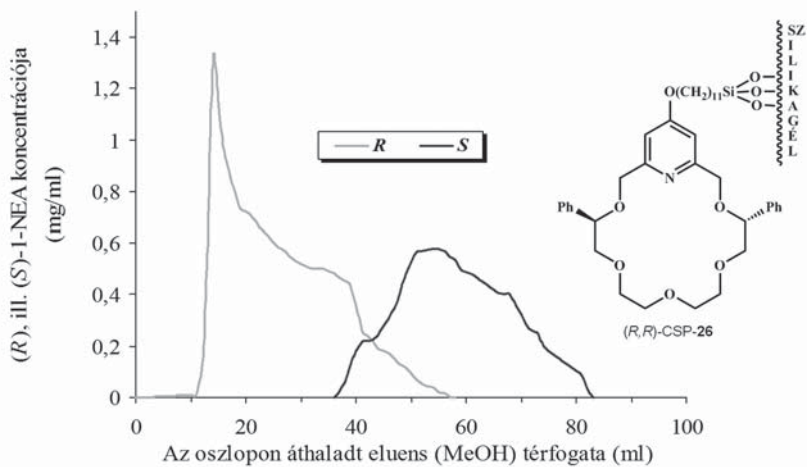
6. ábra. Közös szilikagél-hordozót tartalmazó királis állófázisok előállítása

komplexet alkotó (S) -1-NEA enantiomer távozik először a kromatográfiás oszlopról (7. ábra).

A 8. ábrán a kiralitáscentrumokon fenilcsoportot hordozó enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (R,R) -CSP-26 királis állófázis enantiomerelválasztó képességét láthatjuk. Itt a rezolválás hatékonysága kisebb, mint az (S,S) -CSP-25 esetén, és jól tükröződik az oldatban az alapvegyületek esetén a $\Delta\log K$ értékekben megmutatkozó eltérés (0,24, illetve 0,18, lásd 3. ábra). Itt is megfigyelhetjük azonban, hogy a királis szelektormolekula konfigurációjával azonos konfigurációjú, vagyis az azzal kevésbé stabil komplexet alkotó (R) -1-NEA enantiomer távozik először a kromatográfiás oszlopról [12].

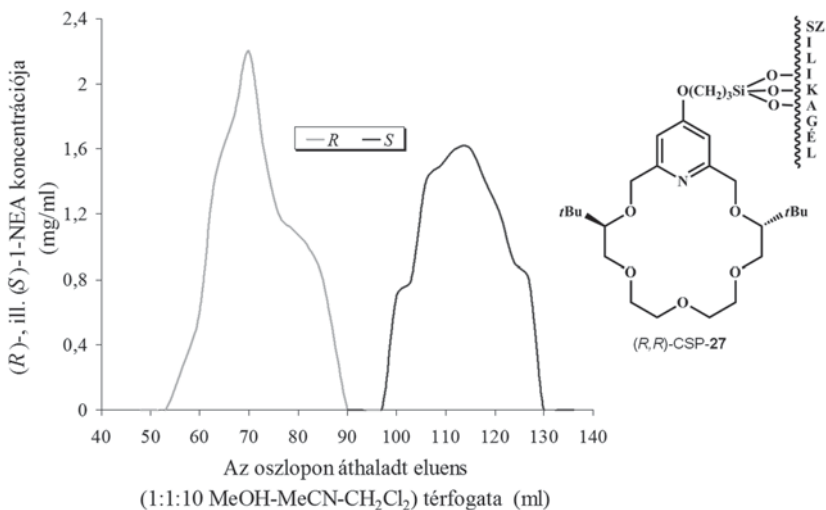


7. ábra. Racém 1-NEA rezolválása közösleges szilikagélhez kötött (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával



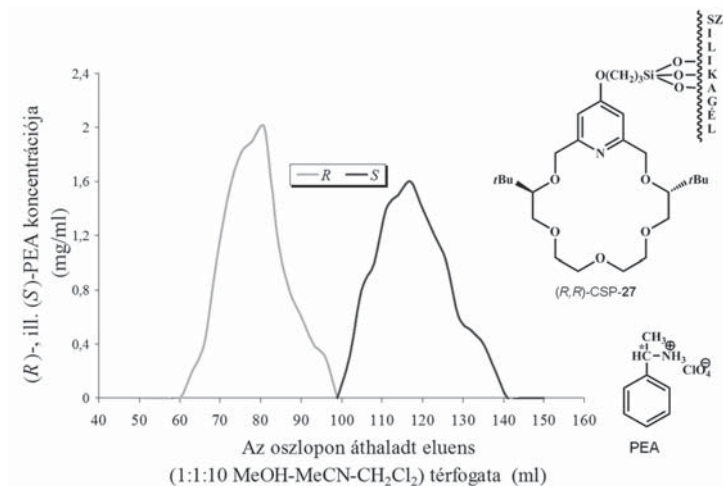
8. ábra. Racém 1-NEA rezolválása közösleges szilikagélhez kötött (R,R)-difenilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával

A következő négy ábra (9–12. ábra) segítségével a kiralitáscentrumokon *tert*-butil-csoportot hordozó enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (*R,R*)-CSP-**27** királis állófázis enantiomerelválasztó képességét mutatom be. A várakozásnak megfelelően ez a királis állófázis kitűnő hatékonysággal választja el a racém 1-NEA (9. ábra), a racém PEA (10. ábra), a racém fenilalanin-metilészter hidrogénperklorát- (PAME, 11. ábra) és a racém fenilglicin-metilészter hidrogénperklorát-enantiomerjeit (PGME, 12. ábra).

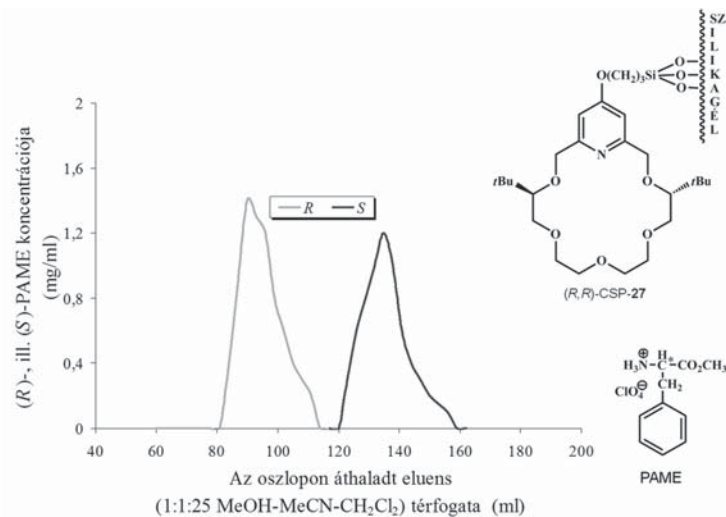


9. ábra. Racém 1-NEA rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (*R,R*)-di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával

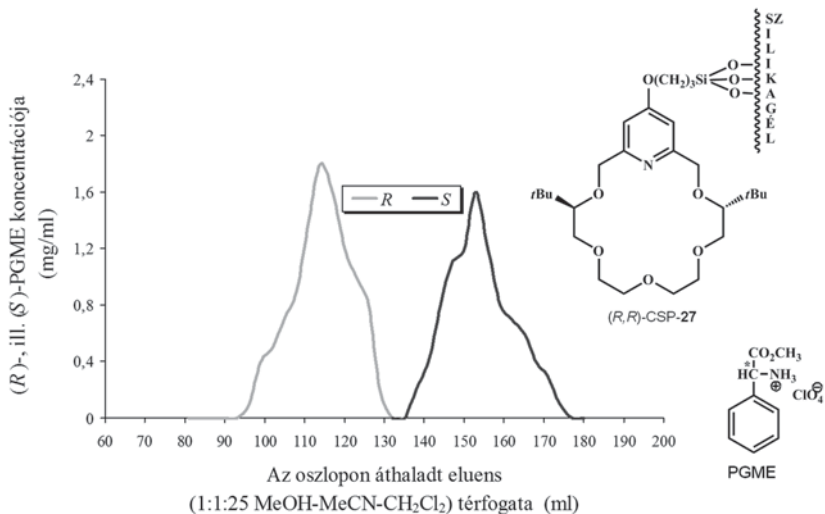
A szelektormolekula kiralitáscentrumán elhelyezkedő nagy térigényű *tert*-butil-csoportok miatt az ammóniumsókkal alkotott komplexek kisebb stabilitásúak voltak, mint az (*S,S*)-CSP-**25** és az (*R,R*)-CSP-**26** királis állófázisok esetében, ezért kevésbé poláros eluent kellett alkalmazni az alapvonal-elválás érdekében. A várakozásnak megfelelően az (*R,R*)-CSP-**27** királis állófázis ese-



10. ábra. Racém PEA rezolválása közösleges szilikagélhez kötött (R,R) -di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával



11. ábra. Racém PAME rezolválása közösleges szilikagélhez kötött (R,R) -di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával

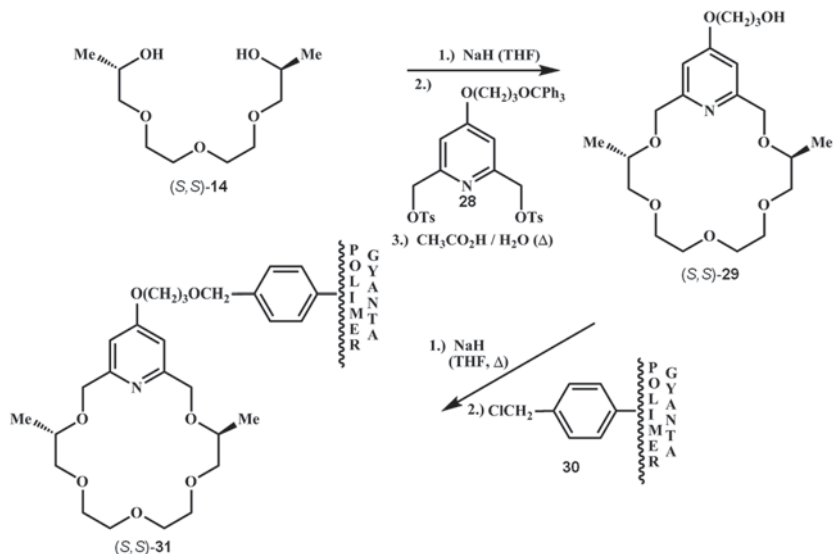


12. ábra. Racém PGME rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (R,R) -di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával

tében is mindig a királis szelektormolekula konfigurációjával azonos konfigurációjú enantiomer távozott először az oszlopról [13, 14].

A kromatográfias hatékonyság növelése érdekében, valamint ilyen irányú alkalmazást remélve, a legkönnyebben előállítható, vagyis a kiralitás-centrumokon metilcsoportokat hordozó, olyan piridino-18-korona-6-éter-származékot [(*S,S*)-**29**] is előállítottunk, amely Merrifield-féle polimergyántához köthető. Ezen királis állófázis [(*S,S*)-CSP-**31**] előállításának utolsó lépéseit a 13. ábrán mutatom be.

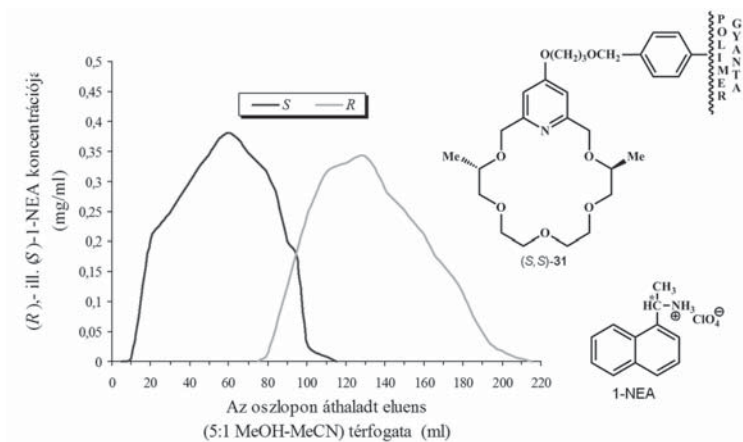
A korábban már szerepelt (lásd 5. ábra) (*S,S*)-**14** tetraetilenglikolt erős bázikus közegben a piridingyűrű 4-es helyzetében 3-tritiloxipropiloxi-csoportot tartalmazó 2,6-piridindimetanol-ditoziláttal (**28**) makrociklizációs reakcióba vittük, majd a tritil-védőcsoportot savas kezeléssel eltávolítottuk. Az így



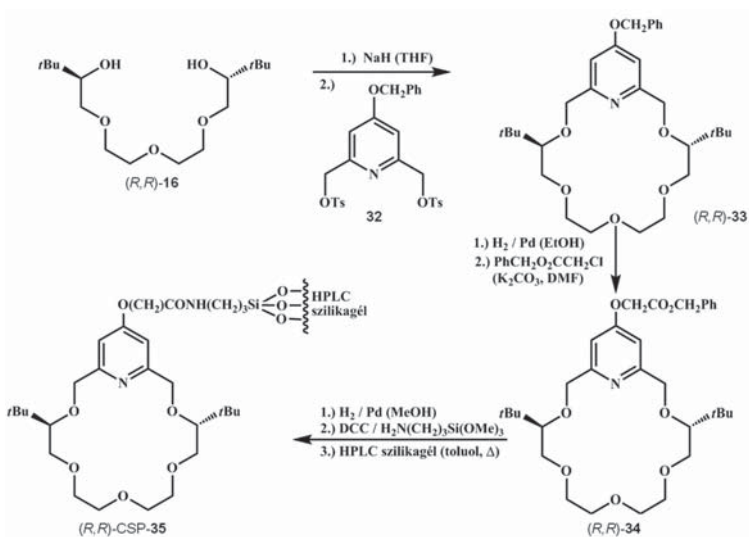
13. ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében 3-hidroxipropiloxi-csoportot tartalmazó enantiomertiszta királis koronaéter előállítás és Merrifield-féle polimergyantához rögzítése

kapott (S,S)-**29** hidroxil-végcsoportot tartalmazó koronaéter-származékot ezután nátrium-hidrid segítségével tetrahidrofuránban a megfelelő alkoxiddá alakítottuk, majd utóbbit Merrifield-féle polimergyantával reagáltatva alakítottuk ki a kovalens kötést a szilárd hordozó és a királis szelektormolekula között. Sajnos az (S,S)-**31** polimergyanta-hordozós királis állófázis az 1-NEA (14. ábra) és más racém protonált primer aminok rezolválása esetén is sokkal kevésbé bizonyult hatékonynak, mint a szilikagél-hordozós (S,S)-CSP-**25** királis állófázis [15], ezért mi a továbbiakban csak a szilikagél-hordozós királis állófázisok előállítására és vizsgálatára fókuszáltunk.

A kromatográfias enantiomerelválasztás hatékonyságának növelése érdekében HPLC-minőségű szilikagél-hordozóhoz kötöttük hozzá kovalens kötésekkel a megfelelő optikailag aktív koronaéter-származékokat, hogy az



14. ábra. Racém 1-NEA rezolvása polimergyantárhoz kötött (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával



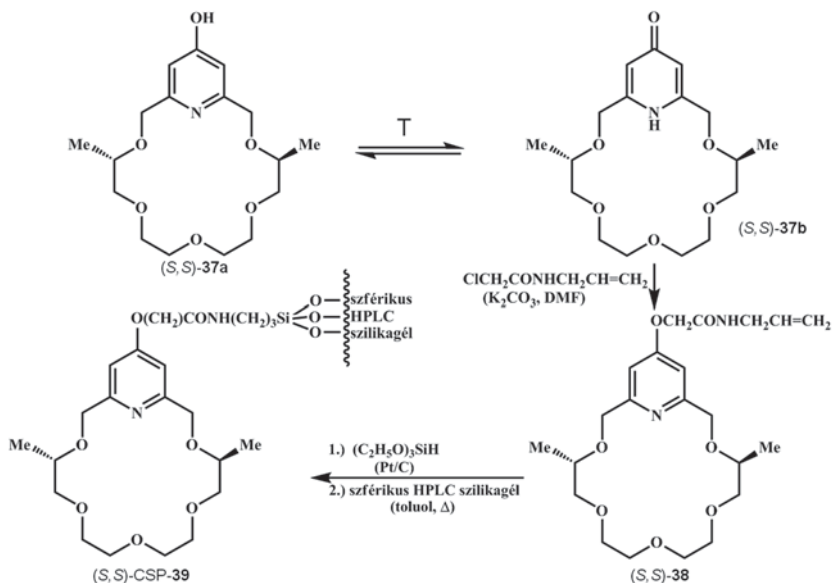
15. ábra. HPLC-minőségű szilikagél-hordozós (R,R)-di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázis előállítása

így kapott királis állófázisokat nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával (HPLC) tudjuk vizsgálni. A 15. ábrán a kiralitáscentrumokon *terc*-butil-csoportokat hordozó piridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázis [(*R,R*)-CSP-35] előállításának utolsó lépéseit tüntettem fel.

A korábban már szerepelt (lásd 5. ábra) enantiomertiszta (*R,R*)-16 tetraetilénglikolt nátrium-hidrid jelenlétében a piridingyűrű 4-es helyzetében benziloxicsoportot tartalmazó 32 2,6-piridindimetanol-ditoziláttal makrociklizációs reakciónak vetettük alá, majd a benzil-védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk. Az így kapott hidroxipiridin-piridon tautomer egyensúlyban lévő koronaéter-származékot ezután kálium-karbonát jelenlétében kitűnő kemoszelektivitással benzil-klóracetáttal *O*-alkileztük, az (*R,R*)-34 benzilészterhez jutva. A benzil-védőcsoport katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolítását követően, a karboxilcsoportot tartalmazó koronaétert, ezután a peptidkémiában jól ismert módszert követve, diciklohexil-karbondiimid (DCC) segítségével 3-aminopropiltrimetoxiszilánnal kapcsoltuk, végül a trimetoxiszilil-végcsoporttal rendelkező enantiomertiszta szelektormolekulát HPLC-minőségű szilikagéllel toluolban forralva nyertük az (*R,R*)-CSP-35 királis állófázist [16].

Az (*R,R*)-CSP-35 királis állófázis ugyan megfelelő hatékonysággal elválasztotta a racém 1-NEA- és PEA-enantiomereket HPLC-körülmények között (16. ábra) [16], de racém aminosavak és aminosavszármazékok rezolválása hosszabb próbálkozásunk ellenére sem járt sikerrel ezen királis állófázis segítségével.

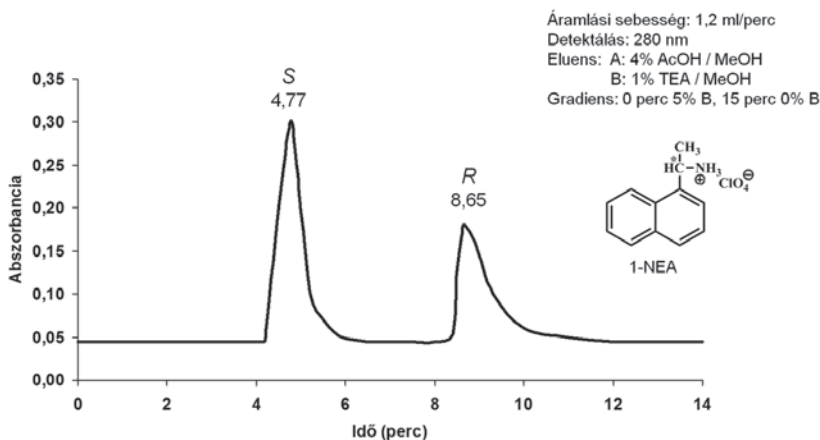
Mivel azt feltételeztük, hogy ezt a sikertelenséget a kiralitáscentrumokon lévő nagy térkitöltésű *terc*-butil-csoportok sztérikus feszültsége miatt jelentősen csökkent szelektor-analit komplex stabilitása okozza, visszatértünk a kiralitáscentrumokon kisebb térigényű metilcsoportot tartalmazó megfelelő piridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alkalmazásához, de a szilárd hordozó minőségét tovább javítva, szférikus HPLC-minőségű szilikagél használva. Ezen királis állófázis előállításának utolsó lépéseit a 17. és 18. ábrán mutatom be.



18. ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó enantiomertiszta koronaéter előállítása és kovalens kötésekkel HPLC-minőségű szférikus szilikagélhez történő rögzítése

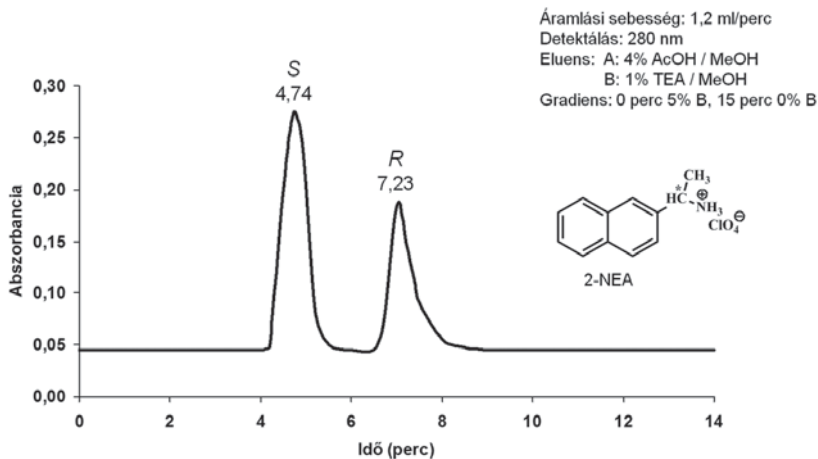
A korábban már kétszer is szerepelt (lásd 5. és 13. ábra) enantiomertiszta **(S,S)-14** tetraetilénglikolt nátrium-hidriddel bisz-alkoxiddá alakítottuk, majd utóbbit a piridingyűrű 4-es helyzetében benziloxicsoprotot tartalmazó **32** 2,6-piridindimetanol-ditoziláttal makrociklizációs reakcióba vittük, az **(S,S)-36** koronaéterhez jutva. Az **(S,S)-36** koronaéter benzilcsoportjának katalitikus hidrogénezéssel történő eltávolítása után kapott **(S,S)-37a–(S,S)-37b** hidroxipiridin-piridon tautomer egyensúlyban lévő koronaétert ezután kitűnő kemoszelektivitással kálium-karbonát jelenlétében dimetilformamidban *N*-allil-klóracetammal *O*-alkileztük. Az így kapott terminális kettőskötésű oldallánccal rendelkező enantiomertiszta **(S,S)-38** koronaétert ezután a korábbiakban már ismertetett eljáráshoz hasonlóan trietoxiszilánnal ki-

tűnő regioszelektivitással hidroszililezési reakciónak vetettük alá, majd a trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó szelektormolekulát szférikus HPLC-minőségű szilikagéllal toluolban forralva nyertük az (S,S)-CSP-**39** királis állófázist [17]. Ezen a királis állófázison kitűnő hatékonysággal rezolváltuk a racém 1-NEA-t (19. ábra), a racém 1-(2-naftil)-etilammónium-perklorátot (2-NEA-t) (20. ábra), valamint aromás gyűrűt tartalmazó racém aminosavakat, úgymint a racém fenilalanint (21. ábra), a racém tirozint (22. ábra) és a racém triptofánt (22. ábra).

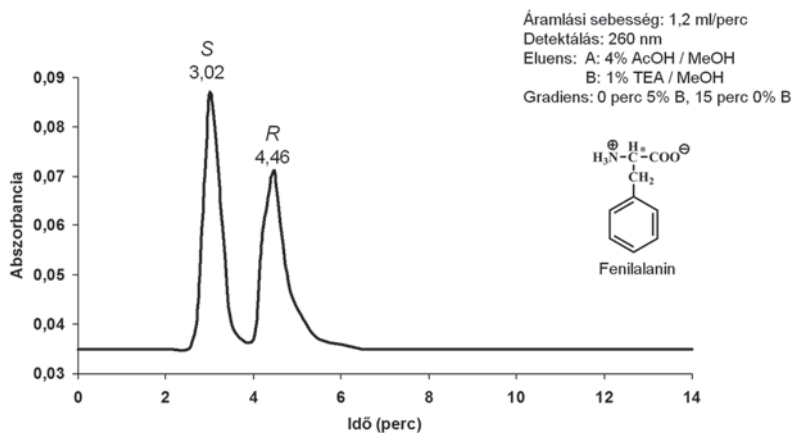


19. ábra. Racém 1-NEA rezolválása HPLC-minőségű szférikus szilikagél-hordozós (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison

Aminek különösen örültünk, az az volt, hogy nemcsak az aromás gyűrűt tartalmazó aminosavak enantiomerjeit választottuk szét jó hatásfokkal ezen a királis állófázison, hanem olyan alifás aminosavakéit is, amelyek aromás-egységgel rendelkező védőcsoportot tartalmaztak.

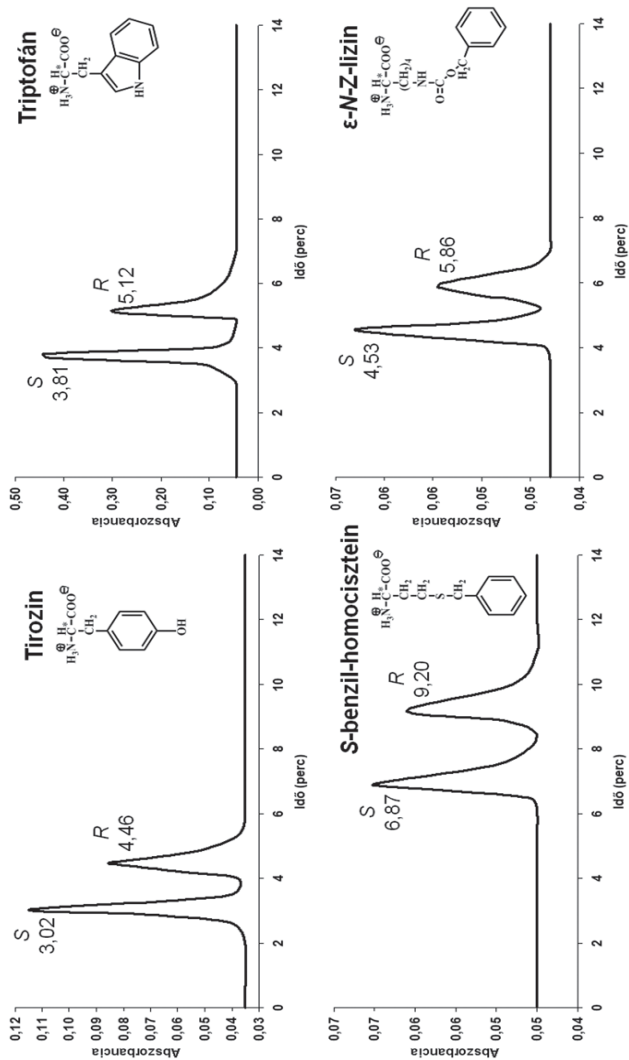


20. ábra. Racém 2-NEA rezolválása HPLC-minőségű szférikus szilikagél-hordozós (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison



21. ábra. Racém fenilalanin rezolválása HPLC-minőségű szférikus szilikagél-hordozós (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison

Áramlási sebesség: 1,2 ml/perc, Detektálás: 260 nm, Eluens: A: 4% AcOH / MeOH B: 1% TEA / MeOH
 Gradiens: 0 perc 5% B, 15 perc 0% B

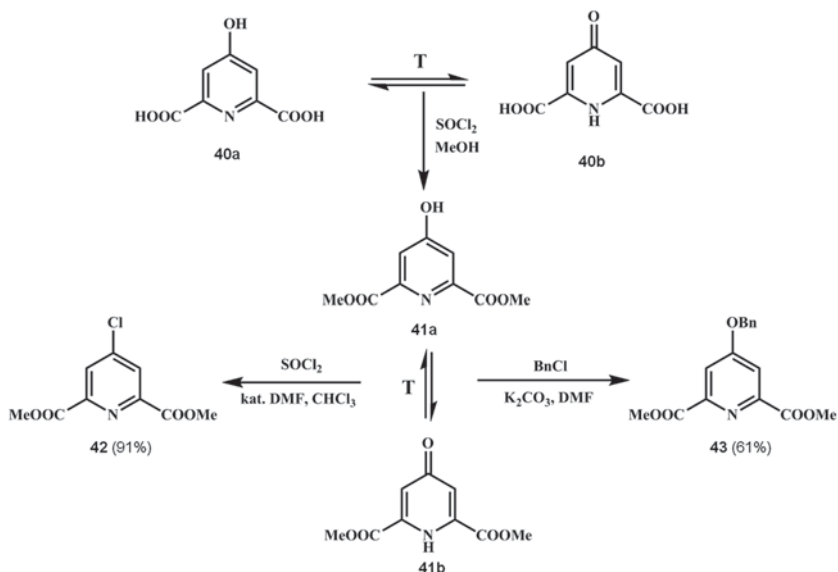


22. ábra. További racém aminosavak, illetve származékaik rezolválása HPLC-minőségű szférikus szilikagél-hordozós (S,S)-dimetilpirdino-18-korona-6-éter szektormolekulát tartalmazó királis állófázison

A 22. *ábra* alsó részén a racém S-benzil-homocisztein és a racém ε -N-Z-lizin oszlopkromatográfiás rezolválásának kromatogramja látható [17]. A kromatogramokat tartalmazó 19–22. *ábrákon* a legfontosabb kromatográfiás paramétereket is feltüntettem.

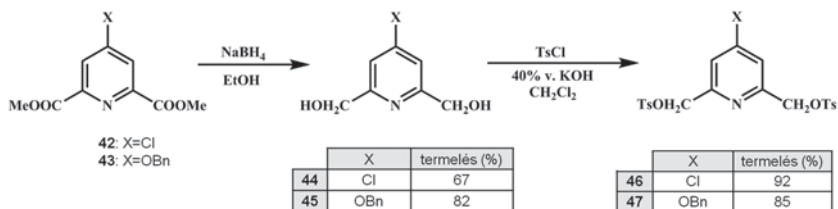
Az előzőekből láhattuk, hogy az enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekulákat a piridingyűrű 4-es helyzetében oxigénatomot tartalmazó kapcsolókar segítségével rögzítettük a szilárd hordozóhoz. A kromatográfiás enantiomerválasztás hatékonyságának növelése, valamint az elválasztandó analitok körének kiterjesztése érdekében elhatároztuk, hogy a piridingyűrű 4-es helyzetében nitrogénatomot tartalmazó kapcsolókar segítségével is rögzítjük az enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekulákat a szilárd hordozóhoz. Ennek megvalósítása érdekében olyan piridino-18-korona-6-éter származékokat kellett előállítani, amelyek a piridingyűrű 4-es helyzetében jó távozócsoportot tartalmaztak, hogy azokat valamilyen alkalmas primer aminnal szekunder aminoscsoporttal rendelkező szelektormolekulákká alakítva, majd utóbbiakat a kereskedelemből könnyen beszerezhető 3-trietoxiszililpropil-izocianáttal reagáltatva a szilikagél-hordozóhoz kovalens kötésekkel rögzíthetővé váljanak. Választásunk a klorid-távozócsoportra esett. A következő néhány ábrán (23–27. *ábra*) a piridingyűrű 4-es helyzetében klóratomot tartalmazó koronaéter-származékok előállítását mutatom be. A piridin-egységet tartalmazó prekursor szintézisét a kereskedelemből is beszerezhető, de a laboratóriumban is könnyen előállítható hidroxipiridin-piridon tautomer egyensúlyt mutató kelidámsavból (**40a**, **40b**) (23. *ábra*) kiindulva mutatom be [18].

A kelidámsavat metanolban tionil-kloriddal a szintén tautomer egyensúlyban lévő kelidámsav-dimetilészterre (**41a**, **41b**) alakítottuk. Utóbbit egyrészt ugyancsak tionil-kloriddal katalitikus mennyiségű dimetilformamid jelenlétében reagáltatva 4-klór-2,6-piridindikarbonsav-dimetilészterre (**42**) alakítottuk, másrésztől gyenge bázis kálium-karbonát segítségével benzil-kloriddal



23. ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében klóratomot, illetve benziloxicsoportot tartalmazó dimetil-2,6-piridindikarboxilát előállítása

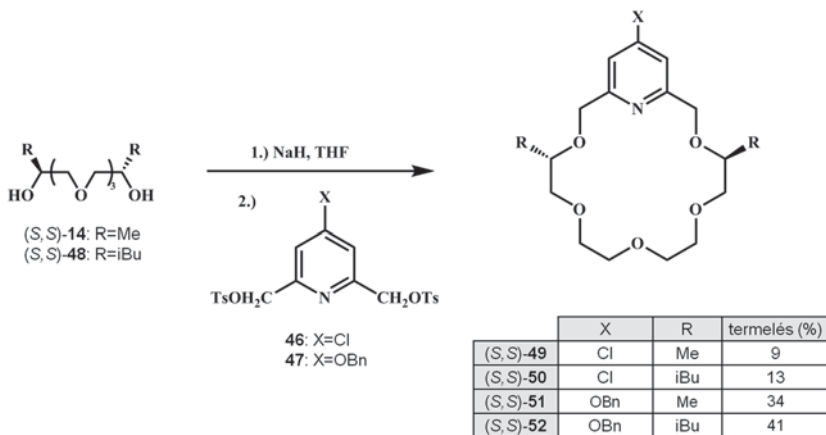
O-benzileztük, a **43** származékhoz jutva (23. ábra) [15, 18]. A piridingyűrű 4-es helyzetében klóratomot, illetve benziloxicsoportot tartalmazó diésztereket (**42**, illetve **43**) először nátrium-tetrahidroboráttal etanolban a **44**, illetve **45** diolokká redukáltuk (24. ábra), majd utóbbiakat a primer alkoholokra igen jól



24. ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében klóratomot, illetve benziloxicsoportot tartalmazó 2,6-piridindimetanol-ditozilát előállítása

bevált módszerrel, vizes kálium-hidroxid és diklórmétán keverékében tozilkloriddal (TsCl) a **46**, illetve a **47** ditozilátokká alakítottuk (24. ábra).

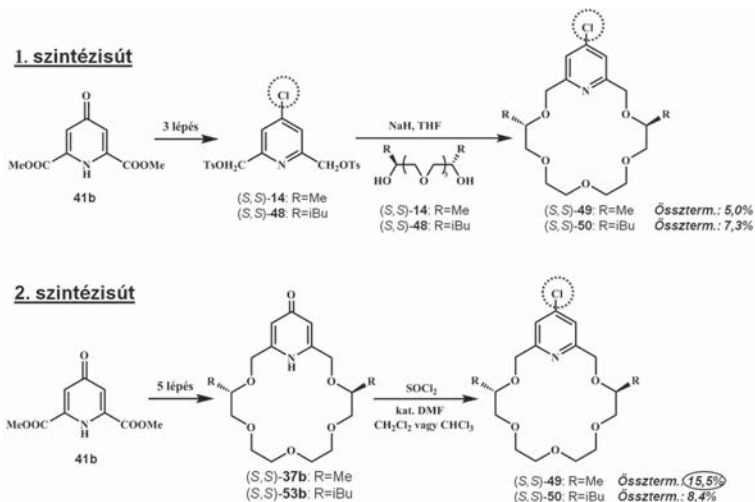
A piridingyűrű 4-es helyzetében klóratomot, illetve benziloxicsoprotot tartalmazó, valamint a kiralitáscentrumokon metil-, illetve izobutylcsoprotot hordozó koronaéterekhez vezető makrociklizációs lépést a 25. ábrán mutatom be.



25. ábra. A makrociklizáció

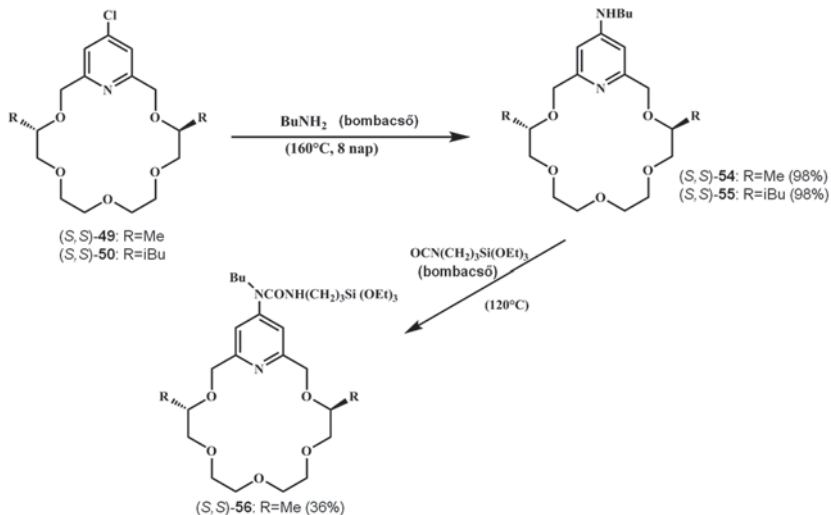
A kiralitáscentrumokon metil-, illetve izobutylcsoprotot hordozó tetraetilénglikolokat [(S,S)-**14**, illetve (S,S)-**48**] először nátrium-hidrid segítségével a megfelelő bisz-alkoxidokká alakítottuk, majd az utóbbiakat a **46**, illetve **47** ditozilátokkal tetrahydrofuranban makrociklizációs reakcióba vittük. A 25. ábrán lévő táblázat termelési adataiból látható, hogy a klóratommal szubsztituált származékok, a jó távozócsoport okozta nagyobb reakciókészség miatt több mellékreakciót eredményeznek, és ez jelentősen csökkent a makrociklizáció termelését [15, 18]. Szerencsére, mint az a 26. ábrán is látható, a makrociklizációs lépésben sokkal jobb termeléssel keletkező (S,S)-**51**,

a piridonegységet tartalmazó (S,S)-**37b**, illetve (S,S)-**53b** koronaéteren át vezető 2. szintézisút adja a jobb (15,5%, illetve 8,4%) össztermelést.



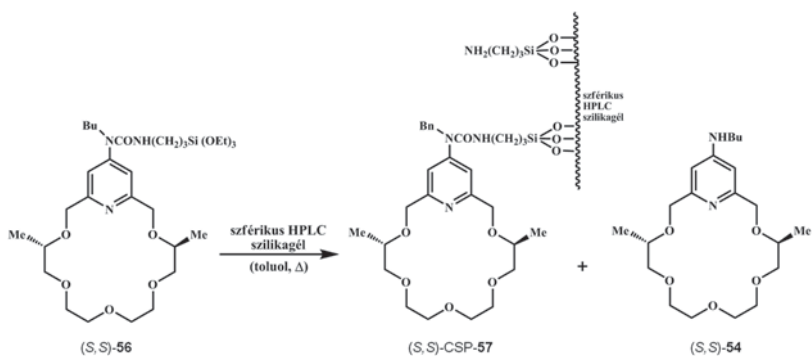
27. ábra. A piridino-koronaéterek klórszármazékai két szintézisútjának összehasonlítása

Az utóbbi szintézisút további előnye, mint azt a későbbiekben látni is fogjuk, hogy az (S,S)-**37b**, illetve az (S,S)-**53b** kulcsintermedierek alkalmasak lehetnek többféle kapcsolókart tartalmazó szelektormolekulák előállítására [19]. A piridingyűrű 4-es helyzetében butilamino-csoportot tartalmazó (S,S)-**54**, illetve (S,S)-**55** piridino-koronaéterek igen jó termeléssel állíthatók elő az (S,S)-**49**, illetve az (S,S)-**50** klórszármazékból, ha utóbbiakat hosszabb ideig bombacsőben butil-ammal hevítjük. A szekunder aminofunkcióval rendelkező, a kiralitáscentrumokon metilcsoportot hordozó (S,S)-**54** piridino-koronaétert a kereskedelemből könnyen beszerezhető 3-trietoxiszilipropil-izocianáttal bombacsőben melegítve kaptuk a trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó (S,S)-**56** szelektormolekulát (28. ábra) [19].



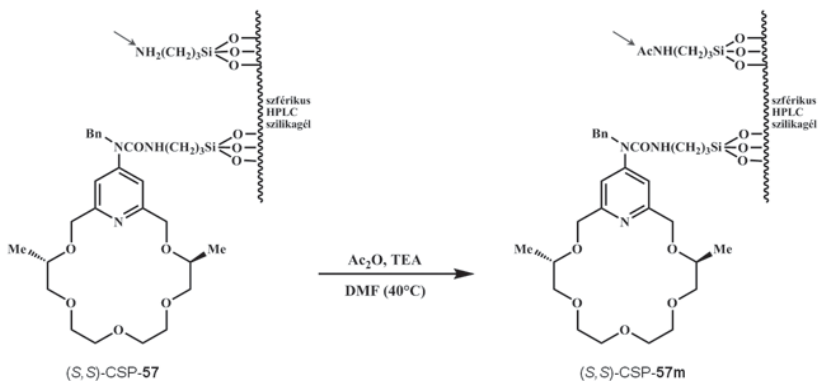
28. ábra. A piridingűrű 4-es helyzetében butilamino-csoportot tartalmazó makrociklusok és a trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó koronaéter szintézise

Az utóbbi szelektormolekula szférikus HPLC-szilikagélhez történő rögzítése a korábbiakban már többször is bemutatott módon történt (29. ábra).



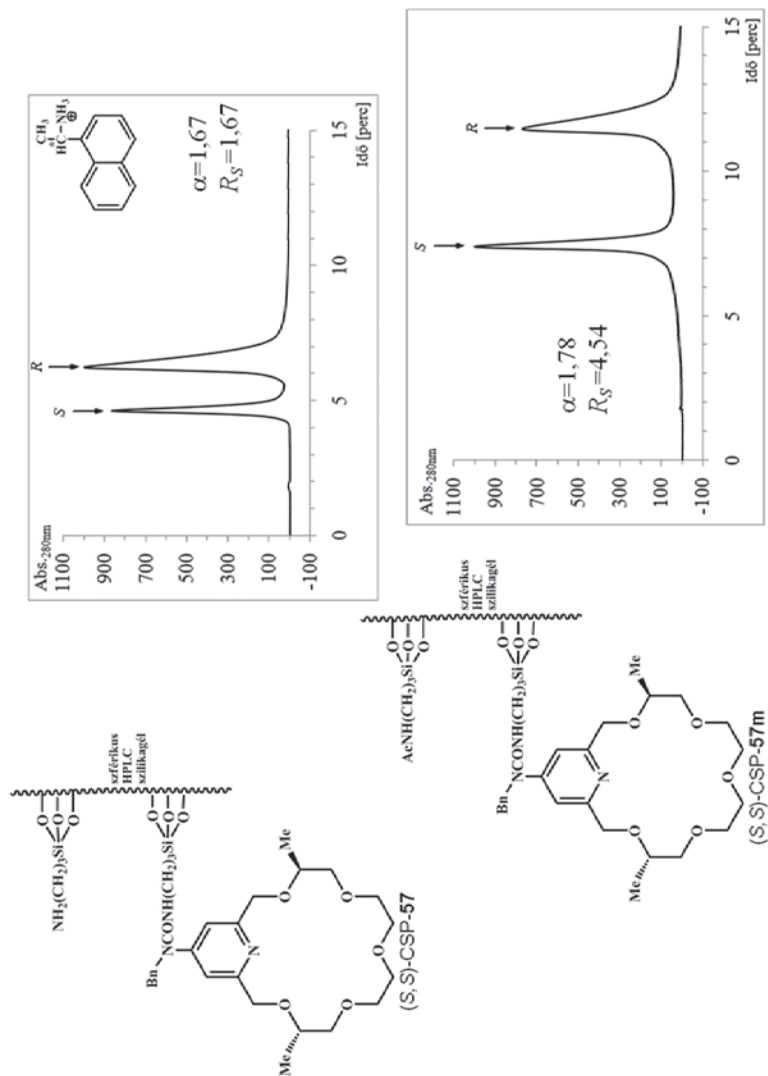
29. ábra. Szilikagélhez történő rögzítés

Sajnos ebben az esetben az (S,S)-CSP-**57** királis állófázis szelektormolekuláinak egy része a jelen lévő víznyomok miatt a karbamid-egységnél hidrolizált, így a szilikagél felületén kovalens kötésekkel rögzített 3-aminopropil-csoportok jelentek meg, amelyek befolyásolhatják a kromatográfiás enantiomerelválasztás hatékonyságát. A hidrolízis tényét az állófázisról kapott elemanalízis mellett az (S,S)-CSP-**57** királis állófázisról távozó (S,S)-**54** butilamino-csoportot tartalmazó koronaéter kimutatása is alátámasztotta. A primer aminocsoportok maszkírozása céljából az (S,S)-CSP-**57** királis állófázissal végzett enantiomerelválasztásos vizsgálatok elvégzése után (lásd később), az azzal töltött oszlopon ecetsavanhidrid és trietil-amin elegyét pumpáltuk keresztül dimetilformamidban oldva, így a módosított (S,S)-CSP-**57m** királis állófázishoz jutottunk (30. ábra) [19].



30. ábra. A királis állófázis módosítása

A 31. ábrán a módosítatlan [(S,S)-CSP-**57**] és a módosított [(S,S)-CSP-**57m**] királis állófázisok kromatográfiás enantiomerelválasztó képességét hasonlítottam össze az 1-NEA enantimerjeit alkalmazva. A 31. ábrán feltüntetett

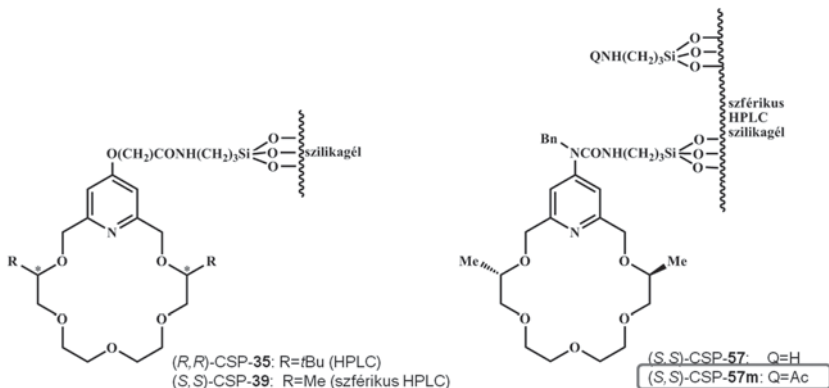


31. ábra. Az 1-NEA enantionterjeinek elválasztása

α szelektivitási tényező és R_S felbontás számszerűen is megadja a királis állófázisok enantiomerelválasztó képességének a mértékét.

A 31. ábrából láthatjuk, hogy a módosított (S,S)-CSP-57m királis állófázis nagyobb hatékonysággal választja el az 1-NEA-enantiomereket, mint a módosítatlan (S,S)-CSP-57 társa [19]. Itt jegyzem meg, hogy ebben az esetben nem racém 1-NEA-t, hanem az (R)-1-NEA–(S)-1-NEA 2 : 1 arányú elegyét alkalmaztuk, azért, hogy az elúció sorrendjét könnyedén meg tudjuk állapítani.

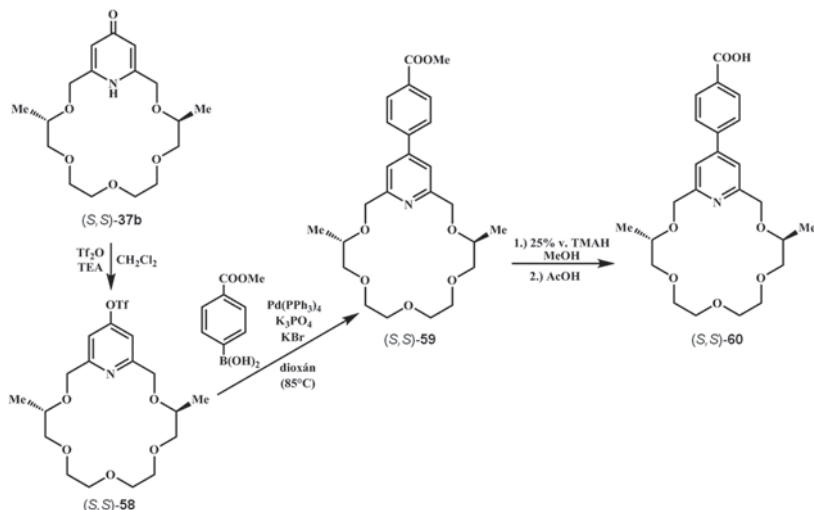
A 32. ábrán az eddig bemutatott királis állófázisok közül a leghatékonyab-
bak α , illetve R_S értékeit tüntettem fel az 1-NEA enantiomerjeit alkalmazva [19]. A 32. ábrán szereplő táblázatból látható, hogy a módosított (S,S)-CSP-57m királis állófázis választotta szét legjobban az 1-NEA enantiomerjeit [16, 17, 19].



Királis állófázis	α	R_S
(R,R)-CSP-35	1,52	1,54
(S,S)-CSP-39	2,12	2,73
(S,S)-CSP-57	1,67	1,67
(S,S)-CSP-57m	1,78	4,54

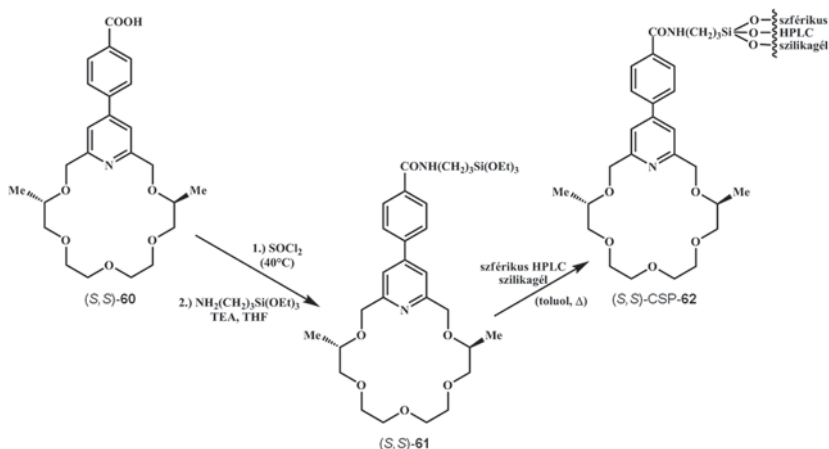
32. ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása az addig legjobbnak tartott négy királis állófázison

A továbbiakban olyan enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázis előállítását terveztük, és valósítottuk meg, ahol a piridingyűrű 4-es helyzetben szén-szén kötésű kapcsolókat segítségével rögzítettük a makrociklust a szilárd hordozóhoz. Ehhez a királis állófázishoz vezető reakcióút utolsó lépéseit a 33. és a 34. ábrán mutatom be. A korábban már többször is szerepelt (lásd 17., 18., 26. és 27. ábra) (S,S)-37b kulcsintermediert trifluormetánszulfonsav-anhidriddel (Tf₂O) trietil-amin (TEA) jelenlétében diklórmetánban reagáltattuk, amikor is a piridingyűrű 4-es helyzetében triflátcsoportot tartalmazó (S,S)-58 koronaéterhez jutottunk. Utóbbit Suzuki-típusú szén-szén kapcsolási reakcióba vittük a fenilgyűrű 4-es helyzetében metoxikarbonil-csoportot tartalmazó fenilboronsavval, majd az így kapott (S,S)-59 észtert az (S,S)-60 savvá alakítottuk tetrametilammónium-hidroxiddal (TMAH) történő lúgos hidrolízissel, majd ecetsavas (AcOH) savanyítással (33. ábra) [19].



33. ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kötésű kapcsolókat kialakítása

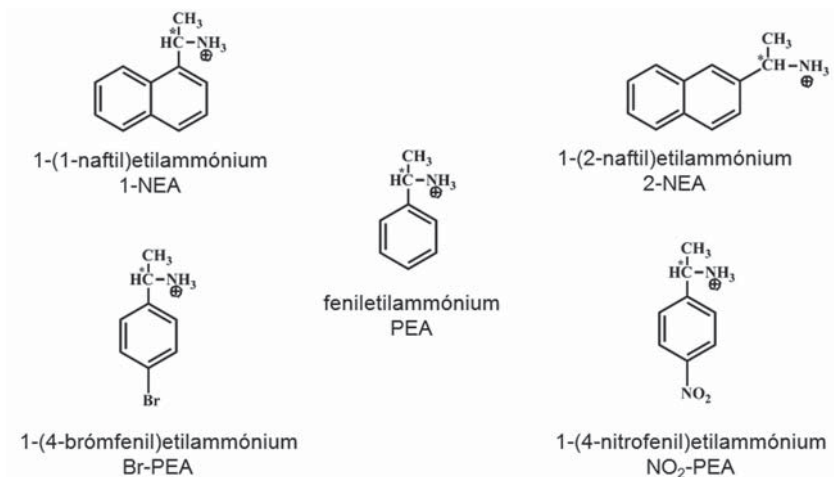
Az (*S,S*)-60 karbonsavat ezután tionil-kloriddal a megfelelő karbonsavkloriddá alakítottuk, majd utóbbit a kereskedelemből könnyen beszerezhető 3-aminopropiltriethoxiszilánnal trietil-amin bázist alkalmazva tetrahidrofuranban reagáltattuk. Az így kapott triethoxiszilil-végcsoportot tartalmazó (*S,S*)-61 szelektormolekulát ezután, a szokásos módon, szférikus HPLC-minőségű szilikagéllel toluolban forralva nyertük az (*S,S*)-CSP-62 királis állófázist (34. ábra) [19].



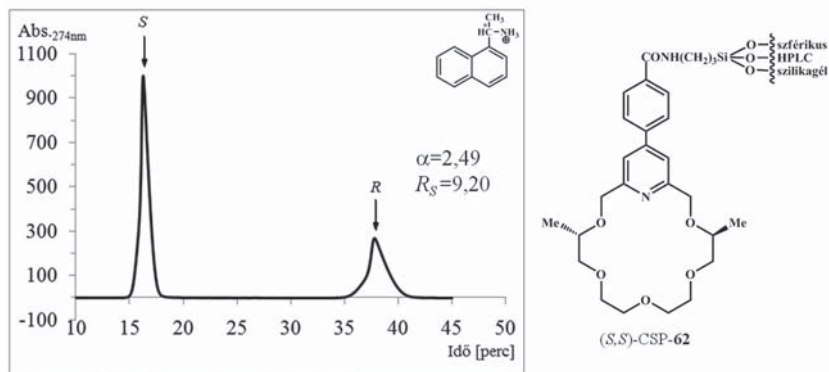
34. ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázis előállításán

A továbbiakban a királis protonált primer amin analitok körét az 1-NEA-n, a 2-NEA-n és a PEA-n kívül az utóbbi 4-brom-, illetve 4-nitro-származékára (Br-PEA, illetve NO_2 -PEA) is kiterjesztettük (35. ábra).

A 36. ábrán az 1-NEA-enantiomereknek az (*S,S*)-CSP-62 királis állófázison végzett enantiomerválasztása látható, amely egyértelműen mutatja, hogy ennek kimagasló a hatékonysága.

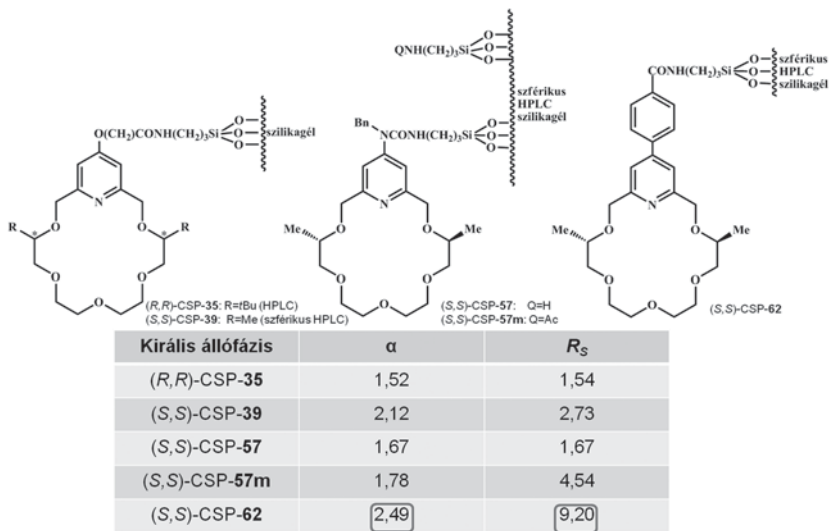


35. ábra. A vizsgált vendégmolekulák szerkezete



36. ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison

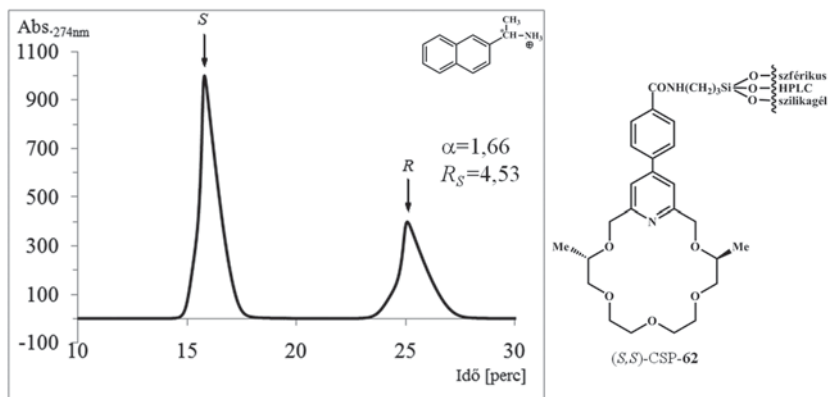
A 37. ábrán az eddig bemutatott leghatékonyabb királis állófázisok α , illetve R_S értékeit tüntettem fel. Látható, hogy az 1-NEA-enantiomerek elválasztásában az (S,S)-CSP-62 királis állófázis kiemelkedik társai közül [16, 17, 19].



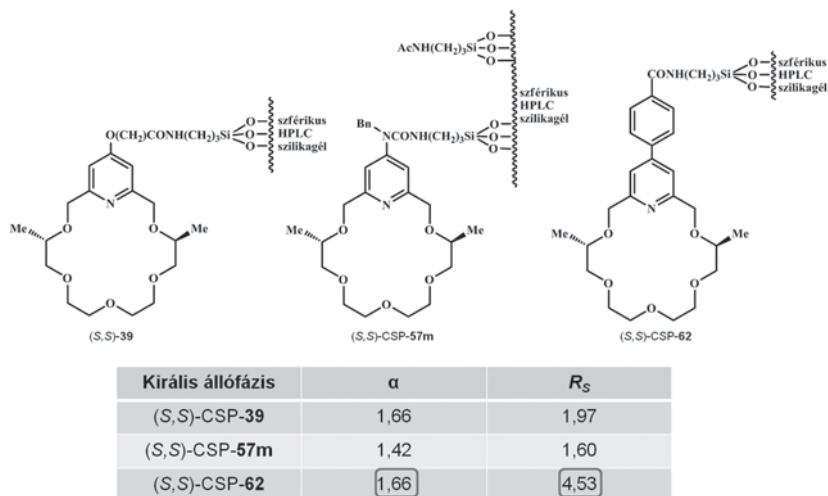
37. ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása az addig legjobbnak tartott öt királis állófázison

A 38. és 39. ábrán bemutatottak alapján ugyancsak megállapítható, hogy a 2-NEA-enantiomerek elválasztása is sokkal nagyobb hatékonysággal végezhető el ezen a királis állófázison, mint a többiekén.

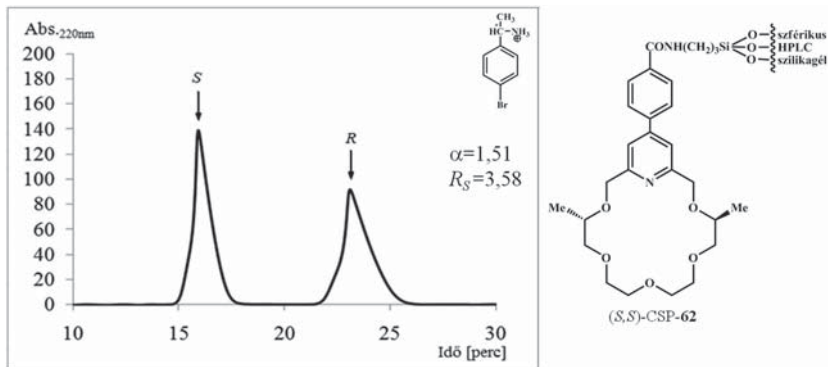
A 40. ábrán a Br-PEA, a 41. ábrán pedig a 4-NO₂-PEA enantiomerjeinek az elválasztását láthatjuk. Mindkét esetben kiemelkedő hatékonyságot tapasztaltunk [19].



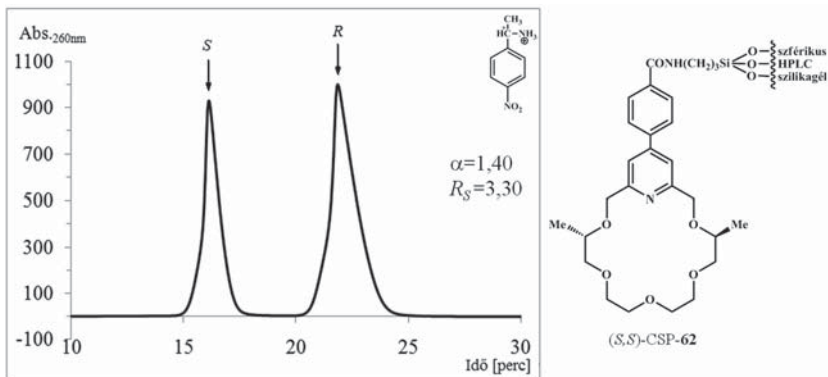
38. ábra. A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison



39. ábra. A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása az addig legjobbnak tartott három királis állófázison



40. ábra. A Br-PEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison



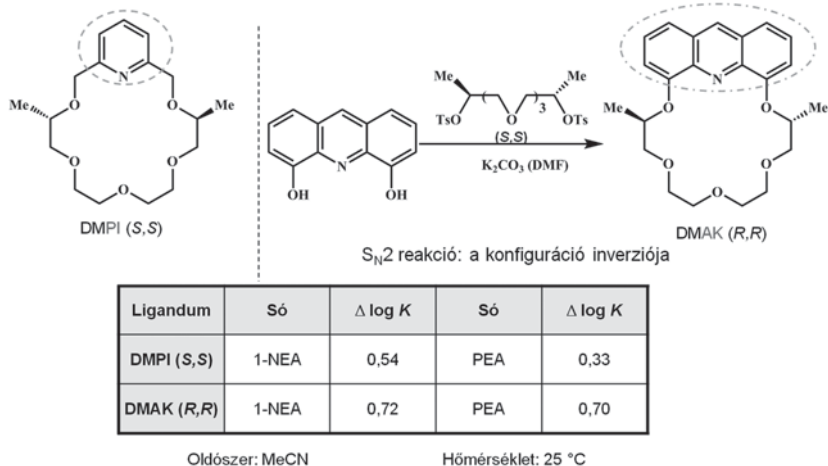
41. ábra. A NO₂-PEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison

Korábban már említettem (lásd 3. ábra és a hozzáfűzött magyarázat), hogy a kiterjedtebb π -elektronrendszer és a merevebb konformáció, különösen a kiralitáscentrumok közelében, jelentősen növeli

az enantiomermegkülönböztetés mértékét (az enantiomerszelektivitást) az észter-típusú piridino-18-korona-6-éterek esetében, a csak éteroxigént tartalmazó analóg makrociklusokkal összevetve. Ott arra is rámutattam, hogy jöllehet az észter-típusú koronaéterek nagyobb enantiomerszelektivitást mutatnak, de ezek könnyen reagálnak nukleofilekkel, ami határt szab ezek alkalmazásának.

A fentieket szem előtt tartva elhatároztuk, hogy a kiterjedtebb π -elektronrendszerrel rendelkező és a merev konformációt biztosító, de a nukleofileknek ellenálló akridino-18-korona-6-éter típusú megfelelő szelektormolekulákat is előállítjuk, és szférikus HPLC-minőségű szilikagélhez kötjük kovalens kötésekkel, majd az így kapott királis állófázisokon protonált primer aminok enantiomerjeit elválasztjuk [20, 21]. Mielőtt azonban a szilárd hordozóhoz történő rögzítésre alkalmas oldallánccal ellátott akridino-18-korona-6-éter szelektormolekulákat előállítottuk volna, a legegyszerűbb alapvegyületet, a kiralitáscentrumokon metilsoportot tartalmazó enantiomertiszta akridino-18-korona-6-étert [DMAK (*R,R*)] szintetizáltuk, és megvizsgáltuk ennek enantiomerszelektív komplexképzését az 1-NEA és PEA enantiomerjeivel (42. ábra) [22, 23].

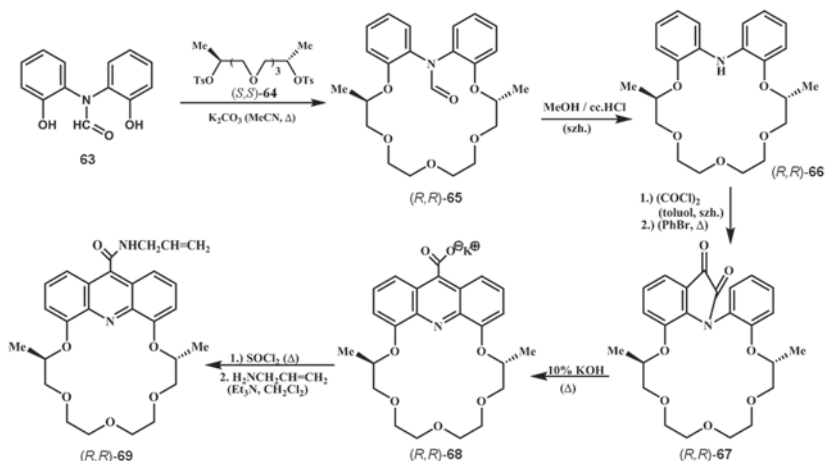
Ebben az esetben a kiralitáscentrumoknak az akridingyűrűhöz viszonyított lehető legközelebbi elhelyezkedése, valamint a gazdamolekula enantiomertisztaságának biztosítása érdekében a makrociklizációs reakciót tiszta S_N2 körülmények között kellett kivitelezni, hogy az (*S,S*)-konfigurációjú enantiomertiszta ditozilátból enantiomertiszta, de ellenkező konfigurációjú koronaéter képződjön. A tiszta S_N2 reakcióval járó teljes inverziót úgy biztosítottuk, hogy a makrociklizációt 50 °C-on, dimetilformamidban, gyenge bázis (kálium-karbonát) jelenlétében végeztük (42. ábra) [22]. A 42. ábrán bemutatott táblázatból látható, hogy a várakozásunknak megfelelően a DMAK (*R,R*) gazdamolekula mind az 1-NEA, mind a PEA enantiomerjével szemben nagyobb enantiomerszelektivitást mutatott [23, 24], mint a piridin-egységet tartalmazó társa [6].



42. ábra. Az (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter [(DMPI (S,S))] és az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter [(DMAK (R,R))] enantiomerszelektivitásának összehasonlítása

A pozitív előrejelzés és a korábbi tapasztalatok birtokában először olyan akridino-18-korona-6-éter származékot szintetizáltunk, amely terminális ket-tőskötésű oldallánccal rendelkezett. Ennek a szintézisnek az utolsó lépéseit láthatjuk a 43. ábrán.

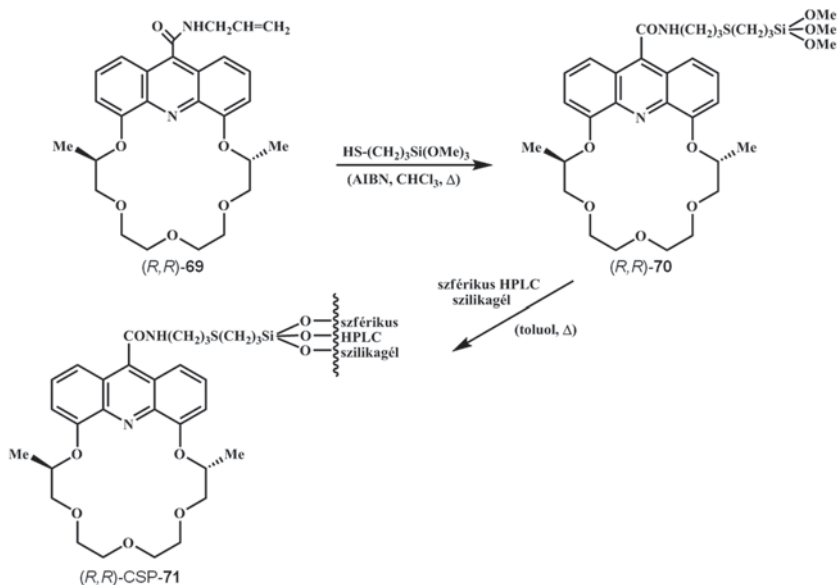
Az *N,N*-bis(2-hidroxifenil)formamidot (**63**) a kiralitáscentrumokon metilcsoportot tartalmazó (S,S)-**64** tetraetilénglikol-ditoziláttal az S_N2 reakció körülményei között makrociklizációs reakcióba vittük, majd az (R,R)-**65** makrociklus *N*-formil-csoportját sósavas metanollal eltávolítottuk. A difenil-amin-egységgel rendelkező (R,R)-**66** monoaza-koronaétert először oxalil-kloriddal a megfelelő monoamid-monosavkloriddá alakítottuk, majd utóbbit brómbenzolban hevítve az (R,R)-**67** izatin-egységet tartalmazó makrociklust kaptuk. Az izatin-egységet hordozó (R,R)-**67** makrociklus híg kálium-hidroxiddal történő melegítése az akridingyűrű 9-es helyzetében karboxilátfunkciót tartalmazó (R,R)-**68** akridino-18-korona-6-étert adta, amelyet azután először



43. ábra. Az akridingyűrű 9-es helyzetében terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó enantiomertiszta koronaéter előállítása

tionil-kloriddal kezelve a megfelelő savkloridhoz, végül utóbbit allil-aminnal reagáltatva az *(R,R)*-**69** terminális kettőskötésű oldallánccal rendelkező származékhoz jutottunk. Sajnos az *(R,R)*-**69** származék platina katalizátor jelenlétében trialkoxiszilánnal végzett hidroszililezési reakciója, a piridin-egységet tartalmazó analóg koronaéterekkel ellentétben, nem a várt terméket adta, hanem az akridingyűrű redukációjával járó termékelegyet, így egy másik reakcióval kellett kialakítani a trialkoxiszilil-végcsoporttal rendelkező szelektormolekulát. Választásunk az azo-izobutironitril- (AIBN) gyökinciátor jelenlétében a kereskedelemből könnyen beszerezhető 3-merkaptopropiltrimetoxiszilánnal elvégzett gyökös addíciós reakcióra esett (44. ábra) [20].

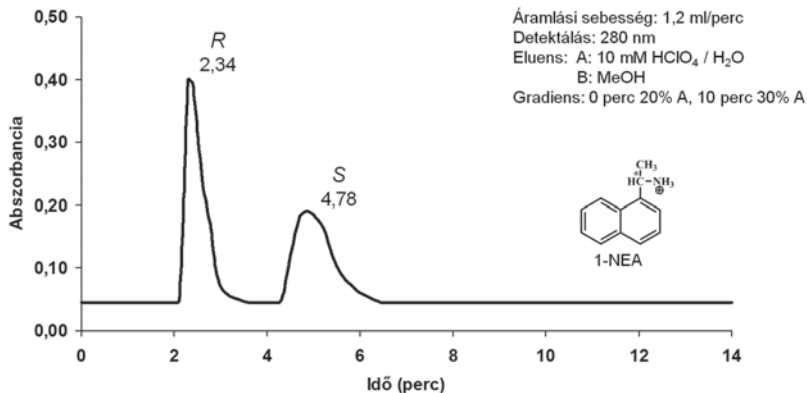
Az utóbbi reakcióval kapott trimetoxiszilil-végcsoporttal rendelkező *(R,R)*-**70** koronaéter-származékot azután, már a szokásos módon, szférikus HPLC-minőségű szilikagéllel toluolban forralva alakítottuk ki a kovalens kapcsolatot a királis szelektormolekula és a hordozó között. Az így kapott *(R,R)*-CSP-**71**



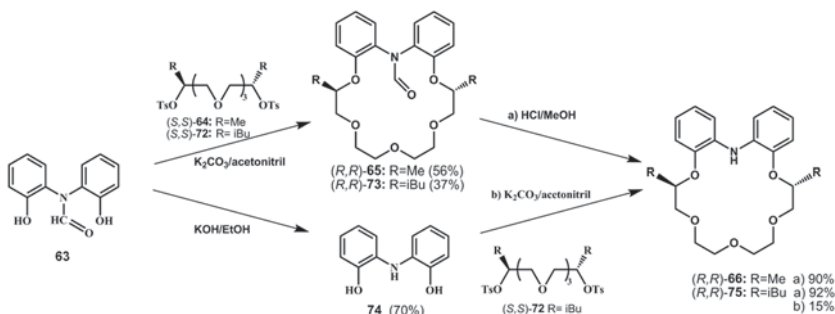
44. ábra. Az *(R,R)*-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó, HPLC-minőségű szférikus szilikagél-hordozós királis állófázis előállítása

királis állófázis sajnos nem váltotta be teljesen a reményeinket, ugyanis a jól bevált tesztanyagunk az 1-NEA esetében is a jó enantiomerelválasztáshoz nagyon poláris eluens, metanolos-vizes perklórsavat kellett alkalmazni (45. ábra) [20].

Ezt annak tulajdonítottuk, hogy az akridingyűrű igen kiterjedt π -elektronrendszere igen erős π - π kölcsönhatást hoz létre, amely nagyon stabil komplexet eredményez a vendégmolekulával, így annak megbontásához nagyon poláris eluens szükséges. Ezért elhatároztuk, hogy a komplexstabilitás csökkentése és az enantiomerszelektivitás növelése érdekében az akridino-18-korona-6-éter szelektormolekula kiralitáscentrumaira a viszonylag nagy térigényű izobutilcsoportot teszünk (46. ábra) [21].



45. ábra. Racém 1-NEA rezolválása az (*R,R*)-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison



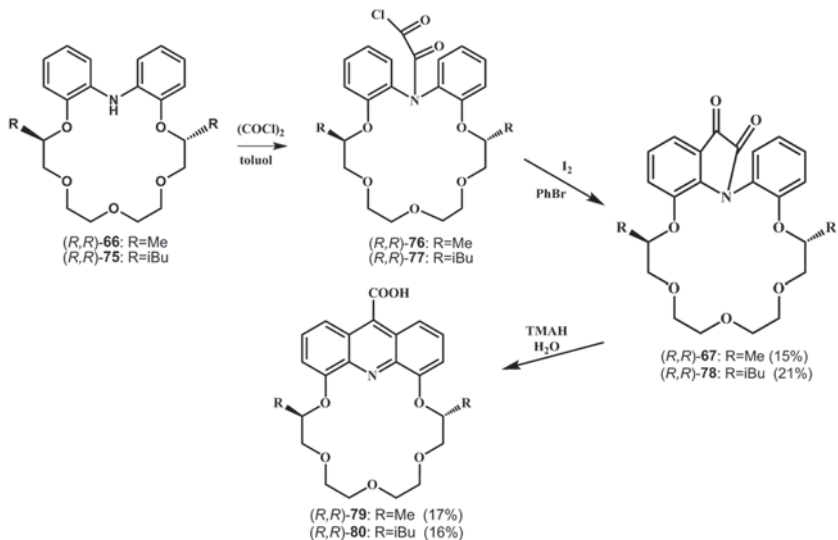
46. ábra. Difenil-amin-egységet tartalmazó dialkil-szubsztituált akridino-18-korona-6-éter típusú makrociklusok szintézise

Az egyszerűbb szintézis érdekében a kapcsolókart is szerettük volna megváltoztatni, így a jobb összehasonlíthatóság érdekében az izobutylcsoport mellett, a kiralitáscentrumokon metilcsoportot tartalmazó analóg szelektormolekulát is terveztünk előállítani. Az új kapcsolókart tartalmazó,

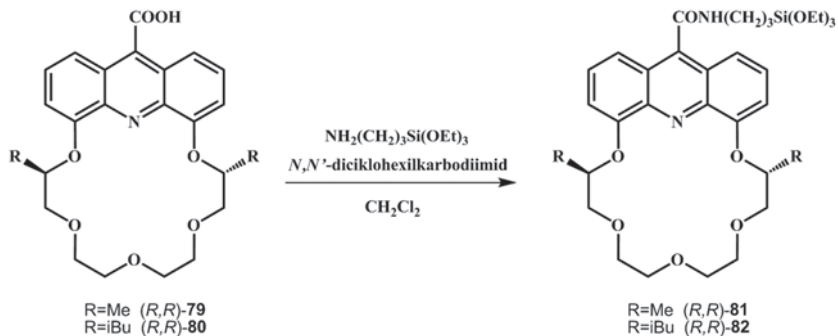
a kiralitáscentrumokon metil-, illetve izobutilsoportot hordozó királis állófázis előállítását a 46., 47., 48. és a 49. *ábra* segítségével mutatom be [21]. A **63** dihidroxi-vegyületet az egyik szintézisúton a kiralitáscentrumokon metil-, illetve izobutilsoportot tartalmazó tetraetilénglikol-ditoziláttal [(S,S)-**64**, illetve az (S,S)-**72**] makrociklizációs reakcióba vittük, majd az *N*-formil-védőcsoportot sósavas metanollal eltávolítva jutottunk az (R,R)-**66**, illetve az (R,R)-**75** difenil-amin-egységet hordozó makrociklushoz. A másik szintézisúton pedig úgy kaptuk az utóbbi két monoaza-koronaéter egyikét [(R,R)-**75**], hogy a **63** formamid *N*-formilcsoportját először etanolos kálium-hidroxiddal eltávolítottuk, majd a kapott **74** dihidroxi-vegyületet makrociklizációs reakcióba vittük a kiralitáscentrumokon izobutilsoportot tartalmazó (S,S)-**72** tetraetilénglikol-ditoziláttal. A 46. *ábrából* láthatjuk, hogy az a) szintézisúton kaptuk a jobb össztermelést. Az (R,R)-**66** és (R,R)-**75** enantiomertiszta difenil-amin-egységet tartalmazó koronaétereket, ezután oxalil-kloriddal reagáltatva az (R,R)-**76** és az (R,R)-**77** monosavamid-monosavkloridokat kaptuk, amelyeket elemi jód jelenlétében brómbenzolban kezelve az (R,R)-**67** és (R,R)-**78** izatin-egységet hordozó makrociklusokhoz jutottunk (47. *ábra*) [21].

Az utóbbi izatin-egységet tartalmazó makrociklusok vizes tetrametilammónium-hidroxiddal (TMAH) történő átalakítása az akridingyűrű 9-es helyzetében karboxilcsoporttal rendelkező (R,R)-**79** és (R,R)-**80** koronaéter-származékokat adta. Az 48. *ábrán* láthatjuk a trietoxiszilil-végcsoporttal rendelkező (R,R)-**81** és (R,R)-**82** szelektormolekulák kialakítását, amelyekhez hasonlóan korábban a piridin-egységet tartalmazó analógon esetében már bemutatam (lásd 15. *ábra*).

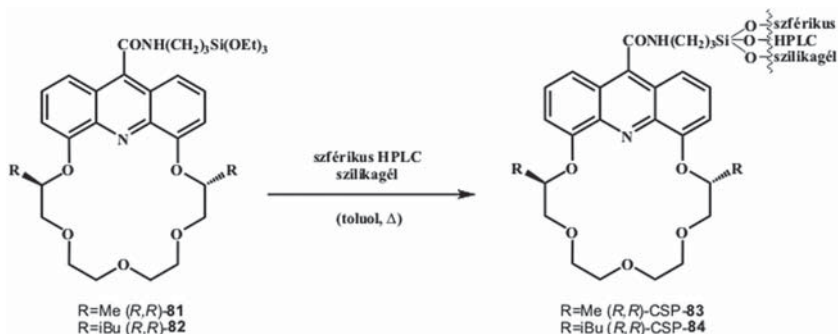
Az (R,R)-**81** és (R,R)-**82** szelektormolekulák szférikus HPLC-minőségű szilikagélhez kovalens kötésekkel történő rögzítéséhez (49. *ábra*) hasonló reakció szintén szerepelt már korábban (lásd 18., 29., 34., 44. *ábra*).



47. ábra. Az akridingyűrű 9-es helyzetében karboxilcsoportot tartalmazó dialkil-szubsztituált akridino-18-korona-6-éter típusú makrociklusok előállítása



48. ábra. Elterő kapcsolóelemet tartalmazó dialkil-szubsztituált enantiomertiszta akridino-18-korona-6-éter típusú makrociklusok előállítása



49. ábra. HPLC-minőségű szférikus szilikagél-hordozós (R,R)-dialkilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázisok előállítása

Az 50. és az 51. ábrán az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (R,R)-CSP-83 királis állófázis enantiomerelválasztó képességének hatékonyságát mutatom be. Az ábrák felső részében a legfontosabb kromatográfiai paramétereket is feltüntettem. Az 50. ábrán az 1-NEA és 2-NEA enantiomerjeinek az elválasztása látható.

Mindkét protonált királis primer amin esetében kitűnő hatékonysággal valósul meg az enantiomerelválasztás. Az (R,R)-CSP-83 királis állófázis ugyancsak kitűnő hatékonysággal választja el a Br-PEA és NO₂-PEA enantiomerjeit (51. ábra) [21].

Az 52. és az 53. ábrán az (R,R)-diizobutilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (R,R)-CSP-84 királis állófázis enantiomerelválasztó képességének hatékonyságát mutatom be. Az 52. ábrán a 2-NEA és a PEA enantiomerjeinek az elválasztását láthatjuk.

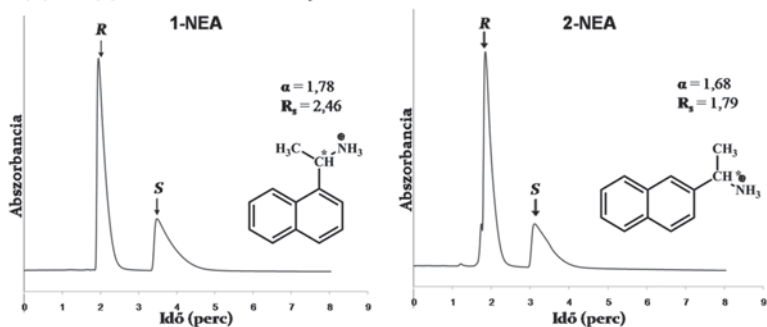
A 2-NEA estében látható, hogy az (R,R)-CSP-84 királis állófázis várakozásunknak megfelelően, nagyobb hatékonyságot mutat, mint az (R,R)-CSP-83.

Eluens: metanol : acetonitril = 1 : 4 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA

Áramlási sebesség: 1 ml/perc

Hőmérséklet: 25 °C

(*R*)- és (*S*)-enantiomerek aránya = 2:1



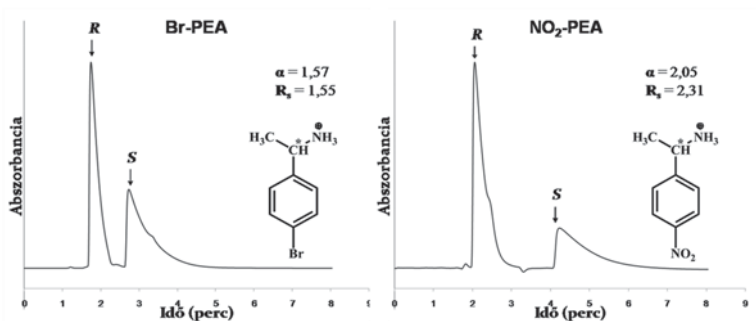
50. ábra. Az 1-NEA és a 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison

Eluens: metanol : acetonitril = 1 : 4 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA

Áramlási sebesség: 1 ml/perc

Hőmérséklet: 25 °C

(*R*)- és (*S*)-enantiomerek aránya = 2:1



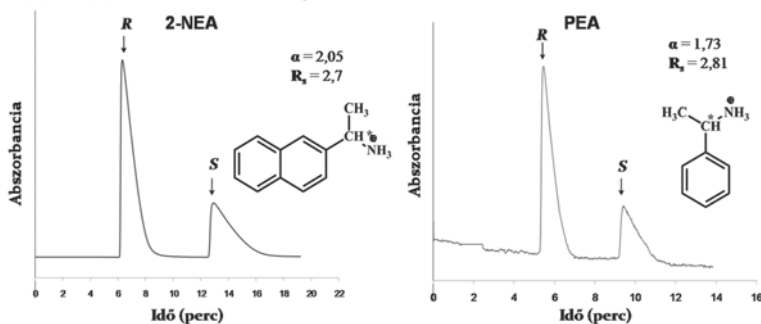
51. ábra. A Br-PEA és a NO₂-PEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison

Eluens: metanol : acetonitril = 7 : 3 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA

Áramlási sebesség: 1 ml/perc

Hőmérséklet: 25 °C

(*R*)- és (*S*)-enantiomerek aránya = 2:1



52. ábra. Az 1-NEA és a PEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R)-diizobutilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison

Ugyancsak jobb enantiomerelválasztást lehet elérni az előbbi királis állófázissal, mint az utóbbival a Br-PEA és a NO₂-PEA enantiomerjei esetében is (53. ábra) [21].

Az 54. ábrán hasonlítom össze az eddig leghatékonyabbnak bizonyult piridin-, illetve akridin-egységet tartalmazó királis állófázisokat. A táblázatban összefoglalt adatok alapján láthatjuk, hogy a 2-NEA, a Br-PEA és a NO₂-PEA esetében jobb enantiomerelválasztást értünk el az akridin-egységet, mint a piridin-egységet tartalmazó enantiomertiszta szelektormolekula alapú királis állófázisoknál, különösen igaz ez akkor, ha a kiralitáscentrumokon a nagyobb térigényű izobutilsoportok helyezkednek el [21].

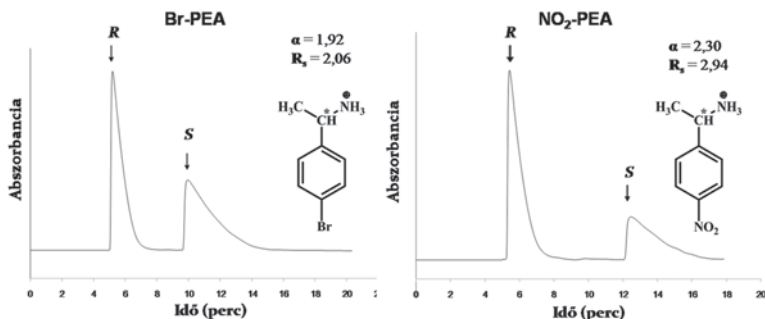
Mondanivalóm végére érve már csak a köszönetnyilvánítás van hátra. Először szeretnék köszönetet mondani azoknak a professzor uraknak, akik a szécfoglalómban bemutatott kutatómunkában ugyan nem vettek részt, de különösen pályám kezdetén tanácsaikkal, ismereteik és tapasztalataik átadásával jelentős mértékben hozzájárultak szakmai és emberi fejlődésemhez. Köszönet illeti ezért

Eluens: metanol : acetonitril = 7 : 3 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA

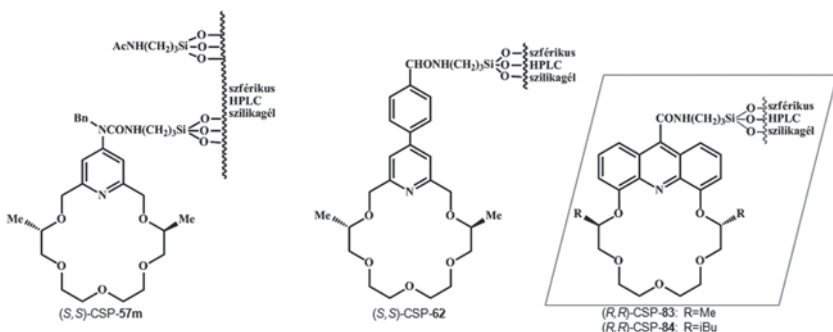
Áramlási sebesség: 1 ml/perc

Hőmérséklet: 25 °C

(*R*)- és (*S*)-enantiomerek aránya = 2:1



53. ábra. A Br-PEA és a NO₂-PEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R)-diizobutilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison



		(<i>S,S</i>)-CSP-57m	(<i>S,S</i>)-CSP-62	(<i>R,R</i>)-CSP-83	(<i>R,R</i>)-CSP-84
1-NEA	α	1,78	2,49	1,78	-
	R_s	4,54	9,20	2,46	-
2-NEA	α	1,42	1,66	1,68	2,05
	R_s	1,60	4,53	1,79	2,70
Br-PEA	α	1,46	1,51	1,57	1,92
	R_s	1,00	3,58	1,55	2,06
NO ₂ -PEA	α	1,35	1,40	2,05	2,30
	R_s	0,95	3,30	2,31	2,94

54. ábra. Piridin-, illetve akridin-egységet tartalmazó királis állófázisok enantiomerválasztó képességének összehasonlítása

Kucsman Árpád, Kapovits István, Ruff Ferenc, Rábai József, Lempert Károly és Simig Gyula professzor urakat. A következőkben szeretném köszönetem kifejezni azoknak a volt és jelenlegi doktoránsaimnak, akik az elhangzott előadásomban vázolt kutatómunkában szintén nem vettek részt, de eredményeik hozzájárultak ahhoz, hogy most itt állhatok. Köszönettel tartozom Izsóné Gergács Gyöngyinek, dr. Gerencsér Jánosnak, dr. Móczár Ildikónak, dr. Szilágyiné dr. Kertész Júliának, dr. Kormos Attilának és Szabó Tamásnak. A jelen székfoglaló előadásomban bemutatott szerves szintetikus kutatómunka elvégzésében nyújtott segítségükért fogadják köszönetemet a következők: J. S. Bradshaw professzor, Nógrádi Mihály professzor, dr. Vermes Borbála, dr. Vándorné dr. Mezey Gabriella, dr. Samu Erika, dr. Horváth György, dr. Köntös Zoltán, dr. Tóth Tünde, dr. Fetter József, dr. Bertha Ferenc, dr. Kupai József, Németh Tamás, Sas Balázsné, Abonyi Attila és Senkei Ferencné. Itt szeretném külön megköszönni dr. Tóth Tündének azt, hogy nemcsak a szintetikus munkában, hanem az előadás ábráinak, illetve szövegének elkészítésében is nagy segítségemre volt. A most bemutatott eredmények elérésében elévülhetetlen érdemeket szereztek azok a kollegák, akik a fizikai-kémiai és analitikai méréseket, a szerkezetmeghatározásokat, a HPLC-oszlopok töltését, valamint a kromatográfiás elválasztásokat végezték. Az utóbbiakért szeretnék köszönetet mondani R. M. Izatt, Czugler Mátyás és Kubinyi Miklós professzoroknak, dr. Szarvas Szilviának, dr. Szókán Gyulának, dr. Orosz Györgynek, dr. Farkas Viktornak, dr. Luca Prodinak, dr. Kolonits Pálnak, dr. Szöllősy Áronnak, dr. Balogh György Tibornak, Lévai Sándornak, Varga Gábornak, Földi Tamásnak és Ófalvi Katalinnak. Köszönöm szüleim, rokonaim és barátaim biztatását és támogatását. Kiemelem feleségem Huszthyné, Iványi Györgyi odaadó támogatását, aki lehetővé tette, hogy sokszor késő este, illetve munkaszüneti napokon is végezzem kutatómunkámat. Köszönöm az OTKA (T 25071, T 038393, K 62654, PD 71910 és K 81127), a Richter Gedeon Nyrt. és EGIS Gyógyszergyár Nyrt., valamint az Új Magyarország Fejlesztési Terv (TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002) anyagi támogatását.

Irodalomjegyzék

- Davidson, R. B.; Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Dalley, N. K.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M.; Morin, F. G.; Grant, D. M. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 353–357.
- Bradshaw, J. S.; Huszthy P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C.-Y.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3129–3137.
- Huszthy P.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C.-Y.; Izatt, R. M.; Lifson S. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330–3336.
- Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Oue, M.; Zhu, C.-Y.; Izatt, R. M.; Lifson S. *J. Coordination Chem.*, **1992**, 27, 105–114.
- Izatt, R. M.; Zhu, C.-Y.; Huszthy, P.; Bradshaw J. S. Enantiomeric Recognition in Macrocyclic-Primary Ammonium Cation Systems, in Crown Compounds: Toward Future Applications, ed. S. R. Cooper, VCH Press, New York, **1992**, Chapter 12, 207–233.
- Izatt, R. M.; Wang, T.-M.; Hathaway, J. K.; Zhang, X.-X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C.-Y.; Huszthy, P. *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 17, 157–175.
- Chu, I.-H.; Dearden, D. V.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318–4320.
- Izatt, R. M.; Zhang, X.-X.; Huszthy, P.; Zhu, C.-Y.; Hathaway, J. K.; Wang, T.-M.; Bradshaw, J. S. *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 18, 353–367.
- Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Redd, J. T.; Zhang, X.-X.; Wang, T.-M.; Hathaway, J. K.; Young, J. J.; Izatt, R.M. *Pure and Appl. Chem.*, **1995**, 67, 691–695.
- Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **1997**, 29, 301–308.
- Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Wang, T.-M.; Zhu, C.-Y.; Nazarenko, A. Y.; Izatt, R. M. *Supramolecular Chem.*, **1993**, 1, 267–275.
- Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Bordunov, A. V.; Izatt, R. M. *Acta Chim. Hung.-Models in Chemistry*, **1994**, 131, 445–454.
- Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2087–2009.
- Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Enantiomer*, **2000**, 5, 561–566.
- Horváth, Gy.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4573–4583.
- Horváth, Gy.; Huszthy, P.; Szarvas, Sz.; Szókán, Gy.; Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, 39, 3576–3581.
- Farkas, V.; Tóth, T.; Orosz, Gy.; Huszthy, P.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1183–1889.
- Kupai, J.; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.; Párkányi, L. *Arkivoc*, (ix), **2011**, 77–93.
- Kupai, J.; Lévai, S.; Antal, K.; Balogh, G. T.; Tóth, T.; Huszthy P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 415–427.
- Lakatos, Sz.; Fetter, J.; Bertha, F.; Huszthy, P.; Tóth, T.; Farkas, V.; Orosz, Gy.; Hollósi, M. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1012–1022.

21. Németh, T.; Lévai, S.; Kormos, A.; Kupai, J.; Tóth, T.; Balogh, G. T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* (folyóirathoz benyújtva).
22. Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nógrádi, M.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1491–1504.
23. Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B. *New J. Chem.*, **2000**, 24, 781–785.
24. Kertész, J.; Móczár, I.; Kormos, A.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 684–689.

Erdy János
Bodhradovszky József

Wenzel Gusztáv
Fábian Lajos
Nagy János

Arany János
Terintetes Nagygyűlés!

32. § a egy szót:
Minden újonnan választott tag, a külső kivétel
lel, osztályába tartozó dolgot felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetős esetén beüldé-
sével, legfeljebb egy év alatt kétszer; külsőben meg-
választása meg nem működően."

Lehetett esetek, melyekben kivált vidéken la-
kor gátolhatták a határidőt megtartani: de hallga-
tag elvéni a szabály meg nem tartatását, amellyel
tesz, mint örvös szabályzatunkat erőltetve terintem
a következéskorra figyelmeztettem a T. Akadémi-
át sürgetően.
Indítványba hozatik tehát, hogy egyelőre a
tölt a székfoglalás által meg nem
hát kitöröltesse, az 1866
teretessé, je



9 7 8 9 6 3 5 0 8 7 1 1 2